

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 009

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de médecine générale

par

Anne PENIT MARTY

née le 8 avril 1987 à Poitiers

Présentée et soutenue publiquement le *16 janvier 2015*

**PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE
DES INFECTIONS A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* DANS
L'AGGLOMERATION NANTAISE**

Président : Monsieur le Professeur Stanislas BRULEY DES VARANNES

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Didier LEPELLETIER

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury de thèse,

Monsieur le Professeur Bruley des Varannes, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré, Monsieur le Professeur de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Boutoille, je vous remercie de votre disponibilité et de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma grande considération.

Madame le Docteur Bemer, votre disponibilité et votre diligence pour répondre à mes interrogations m'ont été d'un grand secours dans l'élaboration de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance.

Madame le Docteur Fix, je vous remercie de m'avoir orientée vers le Pr Lepelletier et soutenu pour le sujet de cette thèse. Votre enseignement à l'hôpital Bellier m'a donné envie de faire de la gériatrie et je vous en salue pour le reste de ma carrière médicale.

À Monsieur le Professeur Lepelletier

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Votre enthousiasme et votre disponibilité ont constitué une aide essentielle à la réalisation de cette thèse. Je vous remercie du temps accordé, de vos conseils et de votre gentillesse lors de l'élaboration de ce travail.

À Monsieur le Docteur Besson et à Madame le Docteur Coudé du Foresto

Je vous témoigne ma vive reconnaissance. Grâce à votre collaboration ainsi que celle de toute l'équipe de Bioliance, ce travail a pu être entrepris et mené jusqu'à son terme. Votre amabilité lors du recueil des données m'a été d'un grand profit et je vous en remercie.

Aux internes de l'UGRI Stéphanie Prudhomme et Lucie Cazet

Je vous remercie pour votre contribution aux recueils des données de cette thèse. Un grand merci pour tant de gentillesse durant ces heures de travail.

À ma famille

Pour m'avoir soutenue durant toutes ces années d'études. Votre amour inconditionnel et votre soutien dans les moments difficiles m'ont permis de me réaliser.

À mes parents et mes grands-parents qui m'ont donné envie de faire médecine. À mon père et mon grand-père qui m'ont aidé à corriger ce travail.

À mon frère Julien et à Anne-Sophie qui ont partagé leurs expériences d'internes, pour leur joie de vivre.

À ma belle-famille pour leur soutien.

À mes amis de Poitiers et de Nantes

Pour m'avoir accompagnée durant ce bout de chemin sur les bancs de la faculté et dans les stages. Toujours dans la bonne humeur, toujours à l'écoute, toujours présents quand il en était besoin.

À mon mari et à ma fille Élise

Pierre, tu m'as soutenue tout au long de ces études de médecine. Je te remercie d'avoir été à mes côtés pendant toutes ces années. Cette thèse est une autre pierre blanche qui jalonne notre chemin.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES FIGURES	7
ACRONYMES ET ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE 1 ÉTAT DES CONNAISSANCES	13
1.1 PHYSIOPATHOLOGIE	14
1.1.1 <i>Le microbiote intestinal</i>	14
1.1.2 <i>Habitat du germe</i>	15
1.1.3 <i>Pouvoir pathogène</i>	16
1.2 DIAGNOSTIC : CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE	18
1.2.1 <i>Présentation clinique</i>	18
1.2.2 <i>Diagnostic microbiologique</i>	19
Conclusion :	23
1.3 FACTEURS DE RISQUE	24
1.4 ÉPIDÉMIOLOGIE DES ICD : SOUCHE HYPERVIRULENTE 027	27
1.5 INFECTIONS COMMUNAUTAIRES	31
1.6 TRAITEMENT ACTUEL ET D'AVENIR	45
1.7 ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE	48
1.7.1 <i>La prévention de la transmission horizontale des ICD</i>	48
1.7.2 <i>Une politique de l'antibiothérapie raisonnée</i>	49
1.7.3 <i>Une surveillance des ICD</i>	51
CHAPITRE 2 MATERIEL ET METHODE	57
2.1 JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE	57
2.2 OBJECTIF DE L'ÉTUDE	57
2.3 LIEUX	58
2.4 METHODOLOGIE	59
2.4.1 <i>Type d'étude</i>	59
2.4.2 <i>Population d'étude</i>	60
2.4.3 <i>Diagnostic d'ICD</i>	62
2.4.4 <i>Enquête auprès des médecins généralistes de Loire Atlantique</i>	63

CHAPITRE 3 RESULTATS	65
3.1 RESULTATS DE L'ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE DE CAS.....	65
3.1.1 <i>Présentation clinique et prise en charge thérapeutique</i>	67
3.1.2 <i>Caractéristiques des patients</i>	68
3.1.3 <i>Evolution</i>	71
3.2 RESULTATS DU QUESTIONNAIRE SUR L'ETAT DES CONNAISSANCES DES MEDECINS GENERALISTES.....	73
3.2.1 <i>Prise en charge diagnostique des ICD par le médecin généraliste</i>	75
3.2.2 <i>Prise en charge thérapeutique</i>	78
CHAPITRE 4 DISCUSSION	83
4.1 POPULATION D'ETUDE.....	83
4.2 FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AUX ICD COMMUNAUTAIRES	84
4.3 PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES.....	86
4.4 METHODES DIAGNOSTIQUES MICROBIOLOGIQUES.....	86
4.5 TRAITEMENTS DE L'ICD	87
4.6 FORMATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE DES ICD	88
4.7 RECUEIL DES DONNEES	89
CHAPITRE 5 CONCLUSIONS	91
GLOSSAIRE	93
ANNEXES	95
BIBLIOGRAPHIE	116

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Composition du microbiote intestinal (9)(10)	14
Figure 1.2 : Élimination des bactéries sensibles et sélection de bactéries résistantes dans le microbiote intestinal (MI) lors de l'administration d'un antibiotique (9).....	15
Figure 1.3 : A : Locus de pathogénicité de <i>Clostridium difficile</i> (7).....	16
Figure 1.4 : Pathogénèse des diarrhées liées au <i>Clostridium difficile</i> chez l'adulte (16)	17
Figure 1.5 : Pièce opératoire de colite pseudomembraneuse	18
Figure 1.6 : Les différentes méthodes diagnostiques, leurs avantages et inconvénients (7).....	21
Figure 1.7 : Recommandation d'algorithme pour le diagnostic des ICD proposé en 2009 par l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease) (27).....	22
Figure 1.8 : Résumé des recommandations américaines et européennes sur le diagnostic microbiologique des ICD (15) (29).....	23
Figure 1.9 : Facteurs contribuant à la colonisation par <i>Clostridium difficile</i> et au développement d'ICD (16).....	26
Figure 1.10 : Rapport d'activité de diagnostic microbiologique d'ICD par les laboratoires du Pays de Galles et d'Angleterre de 1986 à 2001(42) et de 2008 à 2012(27).....	27
Figure 1.11 : Les âges extrêmes de la vie sont les plus touchés par les ICD (42)	28
Figure 1.12 : Taux d'hospitalisation avec diagnostic de <i>Clostridium difficile</i> , par classe d'âge et par année, Etats-Unis, 1996-2003	28
Figure 1.13 : (27) ICD dûes à la souche 027 dans le Nord de la France de 2006 à 2009	29
Figure 1.14 : Distribution des cas d'ICD communautaires en fonction du délai par rapport à une précédente hospitalisation (délai maximal de 2 ans) (35).....	42
Figure 1.15 : Epidémiologie des diarrhées et/ou des colites des antibiotiques (12).....	44
Figure 1.16 : Variation de l'incidence des ICD en fonction des saisons (28)	44
Figure 1.17 Algorithme du traitement des ICD chez l'adulte préconisé par le Haut Conseil de la Santé Publique en 2008 (8)	46
Figure 1.18 : Algorithme pour la prise en charge des patients suspectés d'ICD au Royaume Unis (19).....	50
Figure 1.19 : Incidence des infections à <i>Clostridium difficile</i> toxigène au CHU de Nantes, d'octobre 2006 à décembre 2012.....	52
Figure 1.20 : Evolution de la déclaration d'ICD entre janvier 2006 et juin 2010 (d'après les données de l'inVS).....	52
Figure 1.21 : Comparaison des taux et densités d'incidence des infections à <i>Clostridium difficile</i> au CHU de Nantes en 2008 et 2012.....	53
Figure 1.22 : Incidence des infections à <i>Clostridium difficile</i> diagnostiquées au CHU de Nantes en fonction de leurs origines au cours de l'année 2008 (81).....	54

Figure 1.23 : Incidence des infections à <i>Clostridium difficile</i> diagnostiquées au CHU de Nantes en fonction de leurs origines au cours de l'année 2012.....	54
Figure 2.1 : Répartition géographique des différents laboratoires du groupe Bioliance sur l'agglomération nantaise.....	58
Figure 2.2 : L'organisation de Bioliance.....	59
Figure 2.3 : Détermination de l'origine des cas d'ICD.....	60
Figure 2.4 : Algorithme du diagnostic microbiologique des ICD au CHU de Nantes	64
Figure 3.1 : Diagramme de flux de l'étude	66
Figure 3.2 : Moyennes d'âge des patients en fonction de l'origine du diagnostic	69
Figure 3.3 : De gauche à droite : sexe, lieu de résidence et lieu de diagnostic des 27 cas de l'étude.....	69
Figure 3.4 : Nombre de patients traités en fonction de chaque type d'antibiotique dans les 3 mois précédant le diagnostic d'ICD	70
Figure 3.5 : Nombre de cas pour chaque motif d'exposition antibiotique avant le diagnostic d'ICD	71
Figure 3.6 : Évolution des cas de primo-ICD communautaires	72
Figure 3.7 : Profil des médecins généralistes répondeurs	73
Figure 3.8 bis : Profil des médecins généralistes répondeurs	74
Figure 4.1 : Répartition des prescriptions antibiotiques en France par diagnostic (septembre 2009 à août 2010) (78).....	85

ACRONYMES ET ABREVIATIONS

IC	Intervalle de confiance
BGN	bacille gram négatif
BGP	bacille gram positif
CPM	colite pseudomembraneuse
DASRI	Déchets d'activité de soins à risques infectieux
ECDC	European Center for Disease prevention and Control
EIA	enzyme immunoassay
EIP	Emerging infectious Program
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ES	établissements de santé
GDH	glutamate déshydrogénase
ICD	infection à <i>Clostridium difficile</i>
LAMP	loo-mediated isothermal DNA amplification
MI	microbiote intestinal
PCR	polymerase chain reaction
RAISIN	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
tcdA	Clostridium difficile toxine A
tcdB	Clostridium difficile toxine B
tcdR	Gène régulateur positif des toxines
TNF	tumor necrosis factor
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPN	valeur prédictive négative

INTRODUCTION

Le *Clostridium difficile* est un germe ubiquitaire responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques et de 95% des colites pseudomembraneuses (CPM) (1).

Depuis le début du 21^{ème} siècle, les infections à *Clostridium difficile* (ICD) suscitent un intérêt croissant (2): l'incidence de ces infections souvent liées à la prise d'antibiotiques a augmenté et a provoqué des épidémies de formes sévères dans de nombreux pays à travers le monde (3). L'émergence d'une souche hypervirulente NAP1/B1/O27 en est la cause principale avec la pression de sélection par les antibiotiques. Les politiques de santé publique de différents pays ont réagi: elles ont mis en place des réseaux de surveillance et ont émis des protocoles de conduites afin de limiter ces infections. Parallèlement, la recherche progresse et tente d'expliquer les mécanismes physiopathologiques des ICD afin d'expérimenter de nouveaux traitements prometteurs.

En France, c'est l'épidémie de 2006 dans le Nord-Pas-De-Calais qui marque un tournant dans la prise en considération des ICD comme enjeu de santé publique lorsque l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a diffusé les recommandations pour les établissements de santé. Leur surveillance repose sur la déclaration à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et au Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) des cas sévères et des cas groupés par les établissements de santé. Par ailleurs, l'InVS a organisé la première surveillance nationale en 2009.

Actuellement, en milieu hospitalier, les mesures diagnostiques, les mesures de maîtrise de la diffusion et de bionettoyage de l'environnement et le traitement des ICD sont parfaitement encadrés. L'éducation et la sensibilisation des professionnels de santé à l'observance des mesures et à la bonne utilisation des antibiotiques devraient permettre le contrôle de la diffusion de ces souches.

Cependant, en milieu extra-hospitalier, l'incidence et la sensibilisation des professionnels de santé n'est pas évaluée. Les médecins généralistes ne disposent d'aucune recommandation officielle pour guider leur pratique. Ils doivent souvent faire appel aux spécialistes pour la prise en charge des infections diagnostiquées en ville.

Les cas d'ICD communautaires*, c'est-à-dire non liés aux soins hospitaliers, se multiplient et semblent d'après la littérature être sous diagnostiqués (4)(5). A l'étranger, des études recherchent les origines possibles et les facteurs de risque de ces ICD dits communautaires, notamment grâce aux données fournies par les cliniciens (médecins généralistes et spécialistes) et les laboratoires libéraux (6).

En France, l'InVS rapporte une augmentation de la proportion de cas communautaires parmi les ICD graves déclarées. Cependant, les cas communautaires diagnostiqués et traités en milieu ambulatoire* ne sont pas recensés à l'échelle nationale. Ainsi l'incidence des ICD communautaires est mal connue.

* Voir définitions page 58

L'objectif principal de cette thèse est de décrire la prise en charge globale (diagnostique et thérapeutique) des ICD communautaires à partir de données ambulatoires et hospitalières. Les objectifs secondaires sont de décrire le profil des patients à risque d'ICD communautaire grave ou récidivante et de définir les pratiques, les connaissances et les attentes des médecins généralistes en cabinet libéral.

CHAPITRE 1

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Le *Clostridium difficile* est un bacille Gram positif anaérobie sporulé (7) étudié depuis peu, puisque les investigations sur les « colites associées aux antibiotiques » ont réellement débuté en 1974 (2).

Ainsi, la première colite pseudomembraneuse (CPM) a été observée en 1893 par John Finney chez une jeune femme suite à une opération digestive mais le bacille n'est découvert que 30 ans plus tard par Hall et O'Toole dans les selles de nouveaux nés asymptomatiques. Ce bacille produit une toxine qui est létale chez les souris. Il est appelé « difficile » en raison de sa croissance lente. Durant la seconde guerre mondiale avec l'apparition des premiers antibiotiques et l'utilisation de la pénicilline, les colites liées aux traitements antibiotiques apparaissent et sont étudiées à partir de modèles expérimentaux de rongeurs. L'ère du *Clostridium difficile* débute avec les travaux de Tedesco qui retrouve un haut taux de CPM chez des patients traités par clindamycine. Il prône l'endoscopie comme examen de routine dans l'exploration des diarrhées associées aux antibiotiques. Le staphylocoque doré pressenti pour être l'agent causal de ces CPM n'est pas retrouvé dans les cultures de selles ce qui ouvre la porte à de nouvelles études recherchant la cause des colites à clindamycine. En 1978 Larson et Bartlett (2) mettent finalement en évidence l'effet pathogène et cytotoxique des toxines de *Clostridium difficile* sur des rongeurs puis dans les selles d'une jeune fille de 12 ans présentant des diarrhées suite à un traitement par pénicilline avec CPM à l'endoscopie. Le lien entre les CPM, les diarrhées associées aux antibiotiques et le *Clostridium difficile* toxinique est enfin établi.

Depuis, cette bactérie et sa physiopathologie captivent les scientifiques du monde entier. Elle est devenue un problème de santé publique responsable de la majorité (10%) des diarrhées nosocomiales chez l'adulte. Elle est à l'origine de 15 à 25% des diarrhées simples post antibiotiques et de plus de 95% des colites pseudomembraneuses (CPM) (8).

La pression des antibiotiques sur l'environnement a fait émerger de nouvelles souches responsables d'épidémies causant des cas d'infections à *Clostridium difficile* graves et mortelles. Aux Etats-Unis, au Canada et en Europe, les politiques de santé se sont mobilisées autour de ces infections (8).

1.1 PHYSIOPATHOLOGIE

Afin de comprendre les mécanismes qui conduisent au développement d'une ICD, il est essentiel de décrire dans un premier temps le rôle du microbiote intestinal.

1.1.1 Le microbiote intestinal

La quantité totale de bactéries présentes dans le tube digestif dépasse largement le nombre de cellules propres de l'hôte (10^{14} bactéries contre 10^{12} cellules) ce qui lui confère le nom de microbiote intestinal (MI). Le MI est un véritable organe métabolique microbien à part entière. Il est composé de plusieurs centaines d'espèces bactériennes avec deux genres d'anaérobies largement prédominants : les *Bactéroïdes* (BGN anaérobies) et les *Firmicutes* (BGP anaérobies) (voir Figure 1.1). Ce sont eux qui confèrent l'effet barrière essentiel dans la protection et la stabilisation de l'écosystème digestif : ils constituent la résistance à la colonisation. Les entérobactéries moins nombreuses que les anaérobies, ne représentent que 0,1% soit 10^6 à 10^8 des bactéries du MI mais jouent un rôle clé dans la résistance aux antibiotiques.

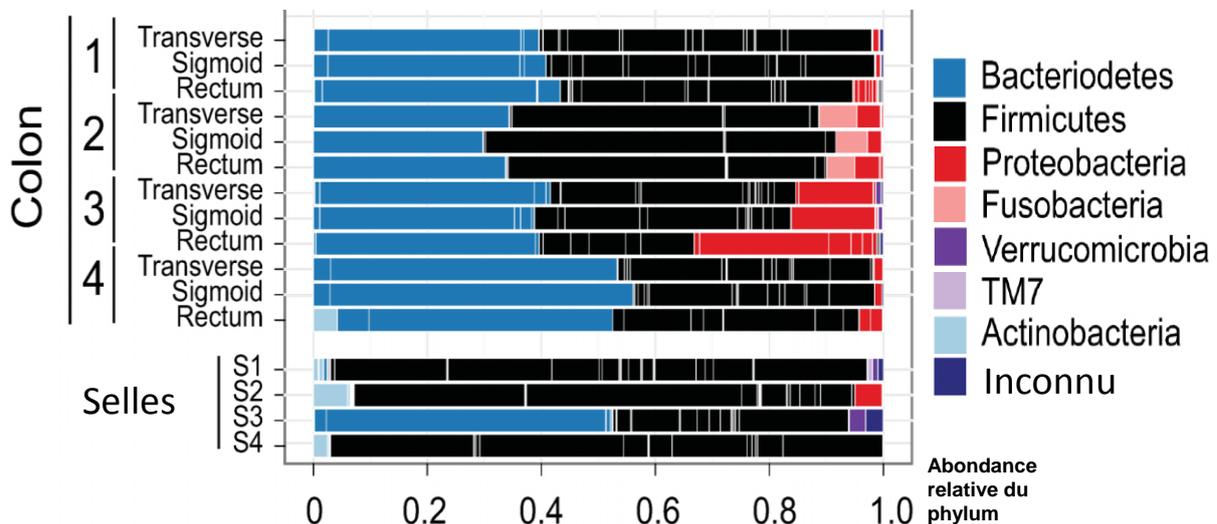


Figure 1.1 : Composition du microbiote intestinal (9)(10)

Les antibiotiques notamment ceux à large spectre altèrent l'action métabolique de cette flore et affaiblissent son effet barrière. Quels que soient leurs mécanismes d'action (mode d'administration per os ou parentéral, à excrétion biliaire, posologie, durée d'administration) ils vont s'attaquer aux couches anaérobies et/ou aux entérobactéries du microbiote intestinal (11). C'est dans ce contexte qu'une colite des antibiotiques peut apparaître. Ainsi en population générale, sur 100 000 habitants ayant reçu une exposition annuelle aux antibiotiques, 50% développent une vraie diarrhée (plus de 3 selles par jour pendant au moins deux jours) le plus souvent d'origine fonctionnelle, attribuée à la réduction des capacités fermentaires de la flore colique, et spontanément résolutives (12). Dans les autres cas, plus rares, la diarrhée est le fait d'une colite infectieuse : des bactéries résistantes telles que les spores de *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca* et *Salmonella spp.* vont s'introduire et coloniser le tractus intestinal à partir de la « couche entérobactéries » (voir Figure 1.2).

1. Flore « normale » contenant une majorité de bactéries sensibles (en vert) une ou plusieurs populations de bactéries résistantes à l'antibiotique donné (en rouge) sous-dominantes.
2. L'antibiotique donné parvient dans le MI en concentration suffisante pour tuer les bactéries sensibles et insuffisantes pour tuer les bactéries résistantes.
3. La bactérie résistante se multiplie et devient majoritaire sous l'antibiotique donné.
4. A l'arrêt des antibiotiques, la flore se réinstalle mais la population de bactéries résistantes peut se maintenir à des concentrations élevées sur une durée variable.



Figure 1.2 : Élimination des bactéries sensibles et sélection de bactéries résistantes dans le microbiote intestinal (MI) lors de l'administration d'un antibiotique (9).

L'enjeu du traitement des ICD est d'éradiquer le germe pathogène sans altérer l'« effet barrière » du MI. Or le traitement antibiotique utilisé (métronidazole ou vancomycine) permet certes, d'éliminer l'agent pathogène sous sa forme végétative, mais peut laisser indemnes des spores de *Clostridium difficile*. En effet tout antibiotique (exceptés les aminosides) fragilise le tractus digestif en le privant des ses « bonnes bactéries » et peut favoriser ainsi les récives d'ICD. Les récives surviennent à partir des germes endogènes et/ou l'acquisition de *Clostridium difficile* exogène. L'effet barrière des germes commensaux du système digestif est déterminante pour la guérison prolongée d'une ICD (13). L'antibiothérapie choisie doit donc couvrir le spectre le plus étroit possible (14).

1.1.2 Habitat du germe

On retrouve le *Clostridium difficile* dans l'eau et le sol (forme sporulée) ainsi que dans le tube digestif de l'homme et de nombreuses espèces animales : bovins, chevaux, chats, chiens, ânes ; c'est un germe ubiquitaire. Chez l'homme, le *Clostridium difficile* est retrouvé chez 70% des nouveaux nés, chez 1 à 3% des adultes en bonne santé et chez 20 à 30% des patients hospitalisés : on parle de portage asymptomatique (15). L'absence de symptômes chez le nouveau né alors que la toxine est présente pourrait s'expliquer par l'absence ou l'immaturation de récepteurs aux toxines dans les colons infantiles. Le statut de porteurs semble les protéger de « l'infection maladie » à *Clostridium difficile* (16). Ces porteurs asymptomatiques sont susceptibles de constituer des réservoirs, sources potentielles de contamination des individus fragilisés.

1.1.3 Pouvoir pathogène

Le *Clostridium difficile* est capable de survivre à des conditions défavorables par le biais de la sporulation. Les spores, thermorésistantes peuvent résister sur un support inerte pendant des mois voire des années. Elles sont résistantes aux détergents-désinfectants classiques pour la désinfection de l'environnement et aux biocides tels que les produits hydroalcooliques pour la désinfection des mains (16).

La transmission de *Clostridium difficile* se fait par voie féco-orale directe (contact avec un sujet atteint d'ICD, mains souillées) ou indirecte (par l'intermédiaire d'un support inerte souillé par des selles contenant du CD ou ses spores). Les spores de *Clostridium difficile* sont ingérées et résistent à l'acidité gastrique de l'estomac ; les formes végétatives sont détruites (8).

C'est dans l'intestin grêle que le *Clostridium difficile* de façon encore non élucidée se mue en forme végétative sous l'action des acides biliaires (voir Figure 1.4). En atteignant le colon, le germe se multiplie, colonise l'intestin avant de sécréter des toxines. Ce sont ces toxines qui sont les véritables responsables du pouvoir pathogène de *Clostridium difficile* chez l'homme, or seules certaines souches de *Clostridium difficile* sont toxinogènes. Il y a 2 toxines distinctes : la toxine A ou entérotoxine et la toxine B ou cytotoxine. La région du génome qui code la régulation et la production de ces toxines est désignée par « Locus pathogène » et inclut 5 gènes dont *tcdA* pour la production de la toxine A et *tcdB* pour la toxine B ; *tcdR* régule la production de ces deux toxines (7) (voir Figure 1.3). Ces toxines pénètrent dans les entérocytes, inactivent les protéines de la super famille Rho ce qui désorganise le cytosquelette et altère les jonctions serrées inter-cellulaires. Elles favorisent la production de facteur de nécrose tumorale (TNF), libèrent des interleukines proinflammatoires et augmentent la perméabilité vasculaire, entraînant une diarrhée, une colite ou la formation de pseudomembranes liées à une composante ischémique (12).

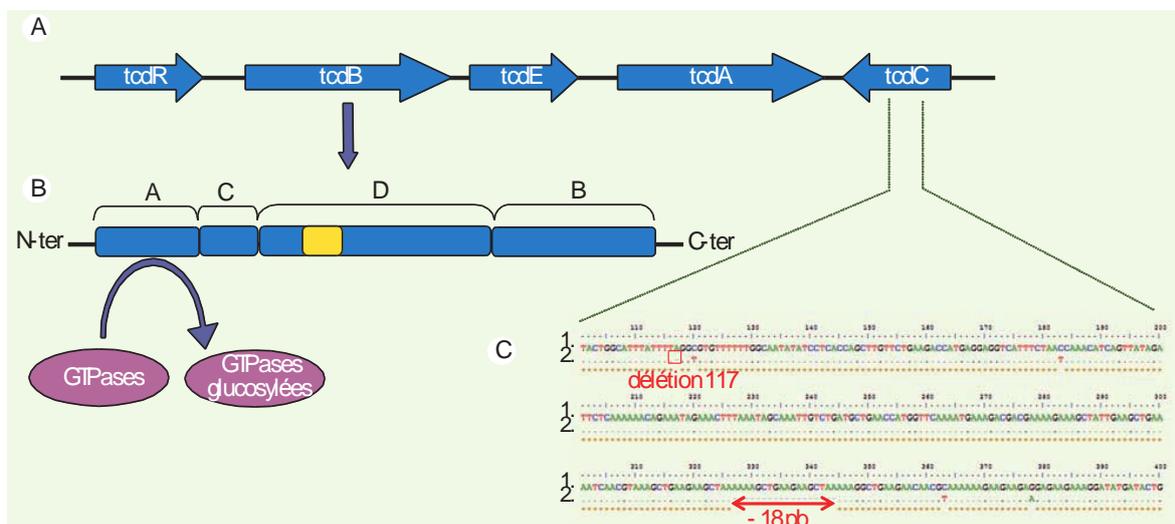


Figure 1.3 : A : Locus de pathogénicité de *Clostridium difficile* (7)

Les récurrences qui surviennent dans 20% des cas de primo-infection d'ICD peuvent être le résultat de deux mécanismes bien distincts. Soit des spores présentes dans l'environnement ou le colon des patients traités persistent et germent après l'épisode initial (un tiers à la moitié des cas de récurrences) ; soit le patient fragilisé par le premier épisode est infecté par une nouvelle souche de *Clostridium difficile* différente de la précédente (17).

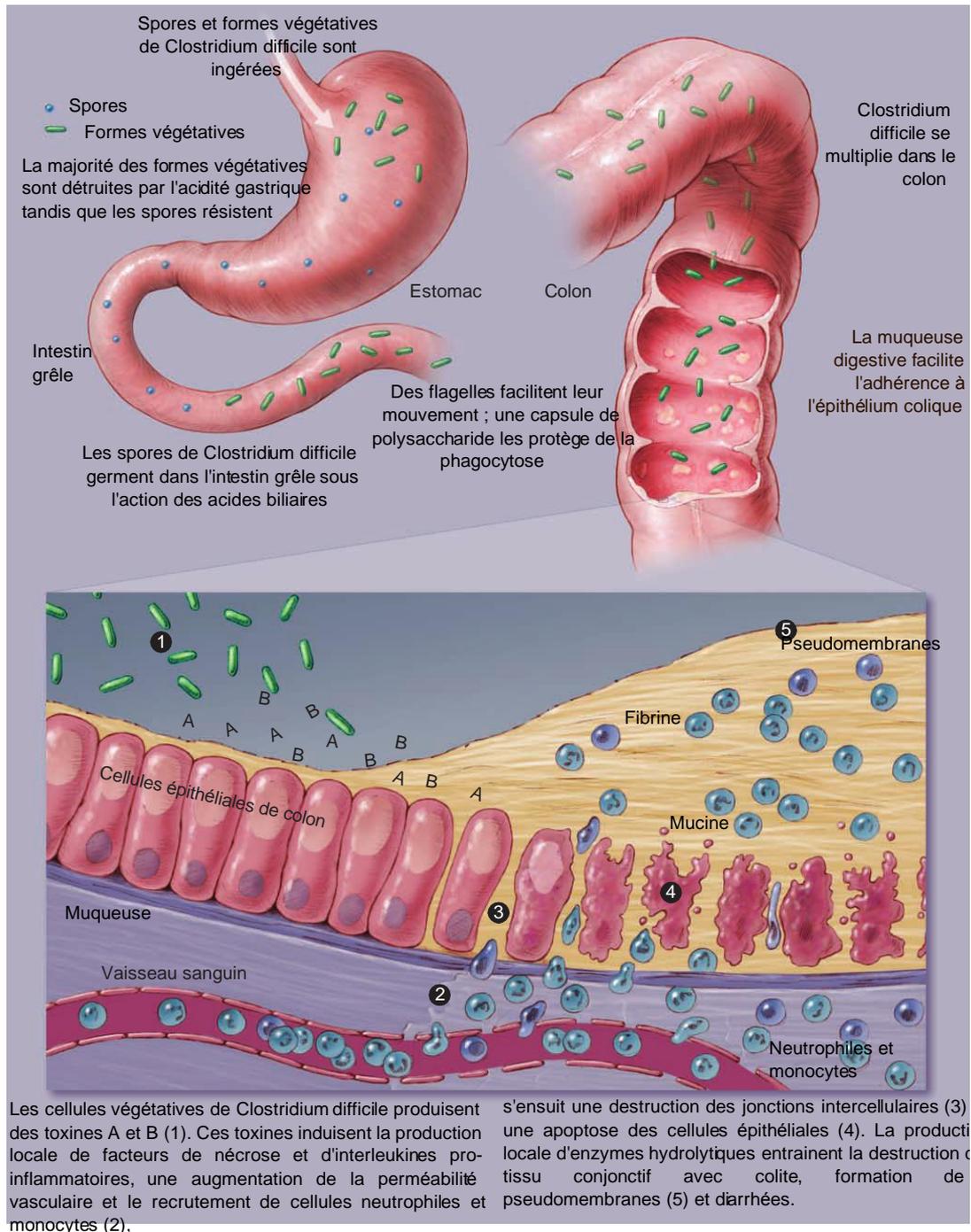


Figure 1.4 : Pathogénèse des diarrhées liées au *Clostridium difficile* chez l'adulte (16)

Conclusion

Clostridium difficile est une bactérie opportuniste, ubiquitaire et résistante en milieu hostile. Elle peut persister pendant des mois voire des années sur des supports inertes sous forme sporulée. Son caractère pathogène réside dans ses entérotoxines qui sont produites par sa forme végétative dans l'intestin grêle. Elle profite d'une fragilisation du microbiote intestinal, par les antibiotiques notamment, pour coloniser le tractus de son hôte et entraîner une ICD plus ou moins sévère.

1.2 DIAGNOSTIC : CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE

Le diagnostic des ICD doit être rapide et fiable afin d'éviter les traitements empiriques (18) et l'émergence d'une épidémie. Un isolement contact est primordial dans les établissements de soins afin d'éviter la transmission nosocomiale. Selon la définition de l'ECDC (European Center for Disease Control and prevention), une ICD est l'association de diarrhées et de résultats microbiologiques attestant la présence de toxines de *Clostridium difficile* dans les selles (19) ou une colite pseudomembraneuse visible à l'endoscopie (13). Idéalement, la méthode diagnostique microbiologique utilisée doit être spécifique, sensible, rapide, peu coûteuse et simple or aucune des méthodes actuelles ne satisfait tous ces critères.

1.2.1 Présentation clinique

Classiquement une ICD se manifeste par une diarrhée simple post-antibiotique : la diarrhée est modérée (trois selles liquides par jour) et les signes généraux sont souvent absents. Il n'y a pas ou peu (muqueuse érosive) de lésion à l'endoscopie. Parfois la diarrhée peut survenir jusqu'à huit semaines après l'arrêt de l'antibiotique (18)(19), qui suffit dans 25% des cas à une amélioration clinique en 2 à 3 jours.

La colite pseudomembraneuse est une complication grave à redouter lors d'une ICD (3 à 8% des cas) (20). Les toxines sécrétées sont responsables d'une nécrose de la muqueuse. Le tableau clinique est grave et de début brutal avec une diarrhée profuse (plus de 7 selles/jour) ou au contraire pas de diarrhée dans moins de 1% des cas (mégacolon toxique, iléus), une fièvre élevée (75%), des douleurs abdominales (70%), une déshydratation (7). A la biologie on retrouve une hyperleucocytose (40%) (12), un syndrome inflammatoire élevé, une acidose et une hypoalbuminémie (7). La présence de pseudomembranes, plaques jaunes friables de quelques millimètres à quelques centimètres à l'endoscopie (colon et rectum) est caractéristique (voir Figure 1.5) mais pas systématique (elles sont absentes chez l'immunodéprimé). De plus, il existe un risque de perforation colique non négligeable. La mortalité attribuable à la pathologie dans ce contexte est de 35 à 50% (mégacolon toxique, perforation, choc septique et décès) (16).



Figure 1.5 : Pièce opératoire de colite pseudomembraneuse

Chez le sujet âgé, la présentation peut être atypique : absence de diarrhées, confusion, déshydratation, perte d'autonomie (18). Ainsi la fragilité du terrain (sujet âgé de plus de 65 ans, comorbidité sévère, immunodépression, admission en réanimation) peut classer une ICD en forme sévère. Il est difficile actuellement d'établir une échelle pronostique de sévérité tant les facteurs aggravants étudiés sont multiples (terrain, maladie) et encore non validés (13).

Au moindre doute, le scanner abdominal permet le diagnostic dans la majorité des cas (20) ; il est nécessaire en urgence en cas de signe de gravité clinique avant la coloscopie. Une perforation colique avérée contre-indique la coloscopie. Le scanner peut montrer un épaississement pariétal colique franc et donne alors une information sur l'étendue et la localisation de la colite (12).

Les récurrences surviennent dans 20% des cas dans les 2 mois après un premier épisode, atteignant 35% des cas si l'on ne considère que les souches 027 (21). En général, les symptômes réapparaissent entre 14 et 45 jours après le premier épisode (17). Ils sont souvent plus graves (perforation, choc décès dans 11% des cas) et prédisposent aux récurrences ultérieures : après un deuxième épisode, le risque de troisième épisode puis de quatrième épisode augmente à 45% puis à 60% des cas (7). En pratique clinique il est difficile de distinguer rechute et ré-infection : une rechute est causée par la même souche que précédemment : arbitrairement certains hôpitaux préconisent d'appliquer le même traitement que l'épisode initial si celui-ci a été résolu depuis moins de 2 mois. Une ré-infection (10% à 50% des cas) est due à une souche différente, acquise à distance de l'épisode précédent (13)(22).

1.2.2 Diagnostic microbiologique

L'objectif des recommandations est d'obtenir un taux minimal de positivité de 2 à 3% des coprocultures standards et de 5 à 10% des recherches de *Clostridium difficile* (23).

Selon l'étude RAISIN de 2009, la stratégie diagnostique des laboratoires conditionne le nombre de cas diagnostiqués. En effet il est constaté que l'incidence des ICD est plus élevée dans les établissements de santé (ES) où la recherche de *Clostridium difficile* est systématique (s'appuyant sur des critères tels que des selles diarrhéiques, contexte nosocomial, antibiothérapie en cours) que dans les ES où la recherche se fait sur prescription médicale du clinicien (24).

Au CHU de Nantes, la règle des 3 jours permet d'améliorer le diagnostic de 24% : il s'agit de rechercher systématiquement les toxines de *Clostridium difficile* sur toutes les selles non moulées des patients hospitalisés depuis 3 jours ou plus (7). En 2009 selon l'étude RAISIN, deux tiers des laboratoires en établissements de court séjour réalisaient encore le diagnostic d'ICD uniquement sur prescription spécifique du clinicien (15).

En ambulatoire, la recherche des toxines de *Clostridium difficile* se fait sur demande du clinicien : cette recherche cible essentiellement l'exploration des diarrhées des antibiotiques. Ainsi, dans ce contexte, 10% des cas de diarrhée des antibiotiques sont secondaires à une ICD ou une infection par un autre germe tel que *Klebsiella oxytoca* (25). Cette stratégie diagnostique peut expliquer que les ICD en ambulatoire soient sous diagnostiqués.

Il n'existe pas de méthode unique standardisée pour tous les laboratoires. Ainsi, un diagnostic d'ICD doit être issu de la conjonction des résultats microbiologiques avec une présentation clinique (26). Il est donc recommandé devant toute diarrhée des antibiotiques s'accompagnant de fièvre ou ne cédant pas dans les 48h à l'arrêt de l'antibiotique incriminé, de prescrire en routine une recherche de *Clostridium difficile* (recherche rapide de toxines EIA et culture) avec une coproculture d'emblée si la diarrhée est hémorragique (*Klebsiella oxytoca*) ou secondairement (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) si la recherche rapide de *Clostridium difficile* est négative (12).

Les conditions de prélèvements sont essentielles à la performance diagnostique. Le prélèvement doit se faire sur des selles diarrhéiques ou non moulées c'est-à-dire qu'elles doivent prendre la forme du contenant (20). Le prélèvement doit être analysé idéalement dans les deux heures après l'émission de la selle ou être gardé jusqu'à 3 jours à + 4°C (15). Les écouvillons rectaux et les biopsies ne sont pas recommandés pour la recherche de toxines. La répétition des tests diagnostiques n'est pas utile (20) or c'est une pratique courante (13,7% des selles (en EIA) et 12,4% (en PCR) sont testées deux fois en moins de 7 jours). Le gain est faible (inférieur à 2%) quelle que soit la méthode utilisée. Enfin il est inutile de détecter les porteurs asymptomatiques car ni le métronidazole ni la vancomycine ne permettent l'éradication du portage (15).

Les outils microbiologiques pour le diagnostic des ICD sont multiples. Ils comportent la recherche de produits de *Clostridium difficile* tels que la glutamate deshydrogénase (GDH), la culture du germe, la recherche de ses toxines par test de cytotoxicité ou méthode immunoenzymatique, la mise en évidence de ses gènes par biologie moléculaire. Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients (voir Figure 1.6) :

- **Le test de cytotoxicité des selles**, historiquement le Gold standard, consiste à inoculer un filtrat de selles sur des cellules et d'en constater l'effet cytopathogène. Le manque de standardisation de cette technique, qui reste longue à effectuer et nécessite une infrastructure adaptée a mis ce test en marge des méthodes utilisées actuellement bien que sa sensibilité soit de 60 à 100% (27).
- **La culture toxigénique** est le nouveau Gold standard. Elle se fait sur milieu sélectif contenant des antibiotiques (cycloserine ou cefoxitine), du taurocholate dérivé des acides biliaires pour la germination des spores. Un choc alcoolique ou thermique permet la sélection des spores. Le milieu chromogénique permet d'identifier des colonies larges non hémolytiques d'aspect « verre brisé », fluorescent sous UV caractérisées par une odeur de crottin de cheval. Le seuil de détection est de 2000 bactéries/g de selles. Cette technique permet de détecter in vitro des toxines en utilisant différentes méthodes : test de cytotoxicité, immunoenzymatique (EIA) ou PCR. Très sensible, ce test permet de documenter la présence de souches toxigènes alors que les toxines libres étaient négatives lors des premiers tests. Selon des études, il a ainsi été mis en évidence une majoration d'environ 35% des cas d'ICD diagnostiqués (28). Cette technique permet aussi de détecter l'émergence de nouveaux clones et d'analyser leur sensibilité aux antibiotiques. Ses inconvénients sont un délai de 48h pour rendre les résultats et la nécessité de disposer d'une infrastructure adaptée pour la réaliser. Enfin cette technique peut s'avérer « trop sensible » et détecter des patients contaminés mais non infectés : les porteurs asymptomatiques.
- **La détection de la glutamate déshydrogénase (GDH)**, enzyme métabolique du *Clostridium difficile* se fait par immunochromatographie ou ELISA, EIA. Ce test rapide et facile, corrélé à la culture, est sensible et spécifique (VPN supérieur à 99,5%) ce qui en fait une bonne méthode de dépistage. Un résultat négatif permet d'exclure le diagnostic d'ICD. En revanche, il ne peut prédire si la souche est toxigène et il existe des réactions croisées avec d'autres *Clostridium* (*bifermentans* et *sordellii*).
- **Les tests immuno-enzymatiques (EIA)** permettent de détecter les toxines A et B par immunochromatographie ou plaque 16 puits. L'émergence de souches A-B+ pathogènes a obligé les laboratoires à éliminer les tests de première génération qui ne mettaient en évidence que la toxine A. Leur spécificité est élevée (plus de 97%) mais leur sensibilité est faible, allant de 52 à 66% comparée à la culture toxigénique. Du fait de leur simplicité d'utilisation et de leur rapidité, ces tests sont très utilisés par les laboratoires (95,2% des laboratoires l'utilisent selon l'étude RAISIN 2009). Une prévalence supérieure à 10% est cependant essentielle pour obtenir de ce test une valeur prédictive positive acceptable. Ainsi, il n'est pas recommandé d'utiliser ce test seul. Or

39% des laboratoires français reconnaissent utiliser les test EIA comme seul moyen de diagnostic d'ICD (15).

- Les méthodes moléculaires (PCR en temps réel)** ont l'avantage d'être rapides (certaines sont complètement automatisées), très sensibles (davantage que l'EIA) et très spécifiques (98,1%). Elles mettent simultanément en évidence la toxine binaire, la toxine B et la délétion en 117 dans le *tdcC* de la souche 027. Elles ont pour inconvénient de surestimer la prévalence des ICD en dépistant sans distinction les patients colonisés (porteurs sains) des réelles ICD. Son coût unitaire élevé est le frein essentiel à son utilisation courante, notamment dans les laboratoires indépendants. La technologie **LAMP (loo-mediated isothermal DNA amplification)** est aussi une méthode moléculaire. Elle cible une partie du gène de la toxine A présente chez toutes les souches toxigènes (γ compris A- B+). Ses performances seraient comparables à la PCR en temps réel, avec les mêmes difficultés d'interprétations. Cependant rapide et surtout peu coûteuse, elle pourrait être une option attractive pour les laboratoires qui ne font pas encore de biologie moléculaire (15).

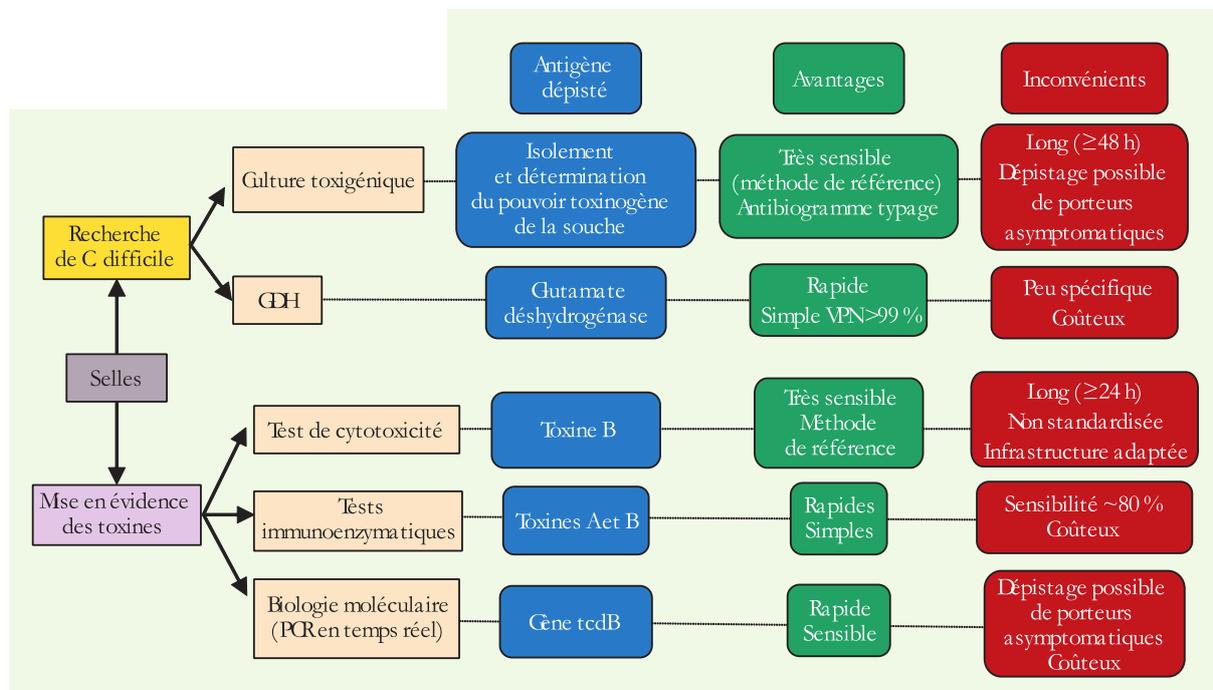


Figure 1.6 : Les différentes méthodes diagnostiques, leurs avantages et inconvénients (7)

Les recommandations en vigueur de l'European Centre for Disease Prevention and Control and prevention (ECDC), du Royaume Unis et de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ont défini à quelques mois d'intervalle les bases internationales de l'utilisation des différents tests d'ICD. Elles s'accordent sur le fait qu'il ne faut pas traiter empiriquement un cas d'ICD sans confirmation microbiologique (seules 30% des diarrhées nosocomiales post antibiotiques sont dues à *Clostridium difficile*). Elles sont d'accord sur l'importance d'un test effectué uniquement sur des selles non moulées sauf si un iléus est suspecté. Elles préconisent une stratégie diagnostique microbiologique en 2 étapes afin de combiner rapidité, sensibilité et faible coût (3) (voir Figure 1.7). En première intention la détection de la GDH permet d'éliminer les selles classées GDH négative (valeur prédictive négative (VPN) élevée). Les selles GDH positives sont soumises à un deuxième test (culture toxigénique, PCR ou EIA (mais une VPN faible nécessite un 3^{ème} test)) qui confirmera ou infirmera la présence d'une infection à *Clostridium difficile*.

toxigène (19). Ces recommandations permettent de ne pas sous ou sur estimer la prévalence des ICD car elles ne préconisent pas l'utilisation seule des tests immunoenzymatiques ou de la PCR pour établir le diagnostic de la maladie (27). On note cependant quelques différences entre ces recommandations : le guide américain (SHEA) ne préconise pas l'utilisation du test immunoenzymatique pour la détection de toxine en première ligne (trop faible sensibilité) et demande une évaluation de la PCR avant de la recommander en technique de routine (27).

L'étude ICD-RAISIN 2009 met l'accent sur les différences de stratégies diagnostiques des différents laboratoires, et s'accorde sur les recommandations actuelles (3) en ne préconisant pas l'utilisation d'un test immunoenzymatique pour la détection des toxines comme test unique et suffisant pour le diagnostic des ICD(24). Seuls 6% des laboratoires français appliquent en 2009 une telle stratégie en utilisant le test immunoenzymatique recherchant la GDH en test de «screening», la performance globale des algorithmes dépendant alors des tests secondaires utilisés (15).

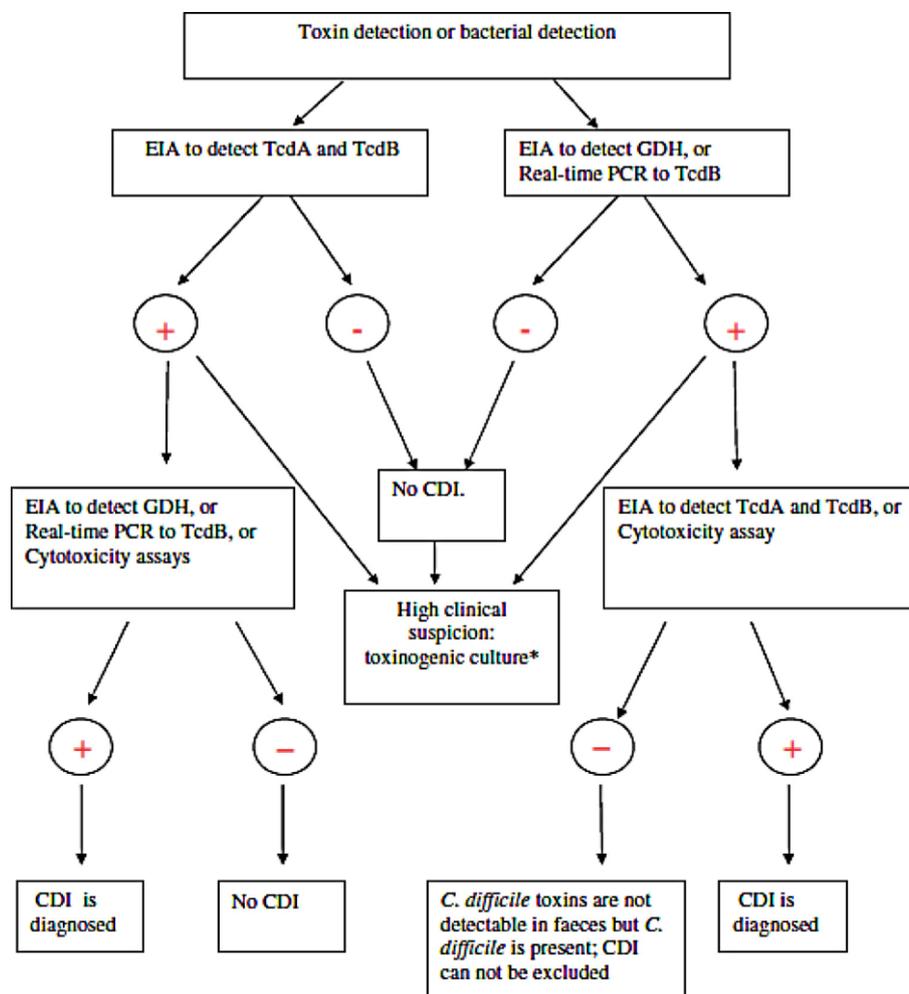


Figure 1.7 : Recommandation d'algorithme pour le diagnostic des ICD proposé en 2009 par l'ESCMID (Europea, Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease) (27)

Il n'est pas recommandé d'effectuer un contrôle des selles après traitement, la guérison est clinique. Le *Clostridium difficile* peut persister pendant plusieurs jours voire semaines chez des patients guéris cliniquement (30% des cas (7)(12)).

Conclusion :

Le diagnostic d'ICD nécessite l'association de symptômes et de résultats microbiologiques attestant de la présence de toxines de Clostridium difficile. Cliniquement, une ICD s'accompagne généralement de diarrhées mais il existe des formes frustes, diverses et variées selon le terrain et les comorbidités.

A ce jour, aucune des méthodes microbiologiques utilisées pour faire le diagnostic d'une ICD n'est parfaite c'est-à-dire rapide et fiable pour un coût raisonnable (15) : soit elles sont trop lentes (culture toxigénique, tests de cytotoxicité), soit elles sont trop peu spécifiques (GDH) ou trop peu sensibles (EIA), soit elles sont trop chères : PCR et LAMP (qui sont aussi trop sensibles). Afin d'optimiser la balance coût, rapidité, sensibilité et spécificité, les recommandations américaines et européennes préconisent des algorithmes en 2 étapes avec un premier test tel que la détection de la GDH (VPN excellente) et un deuxième test aux choix (EIA+ 3ème test, PCR, Culture toxigénique) (voir Figure 1.8).

Cependant en pratique ces stratégies ne sont pas suivies par tous les laboratoires aux Etats Unis comme en Europe. Les raisons potentielles sont les coûts élevés de certaines techniques (PCR), la facilité d'utilisation des tests immunoenzymatiques et/ou la méconnaissance des recommandations sur le sujet. Ainsi l'utilisation de tests plus sensibles en établissements de santé augmente de façon inévitable l'incidence des ICD qui y sont diagnostiquées (27).

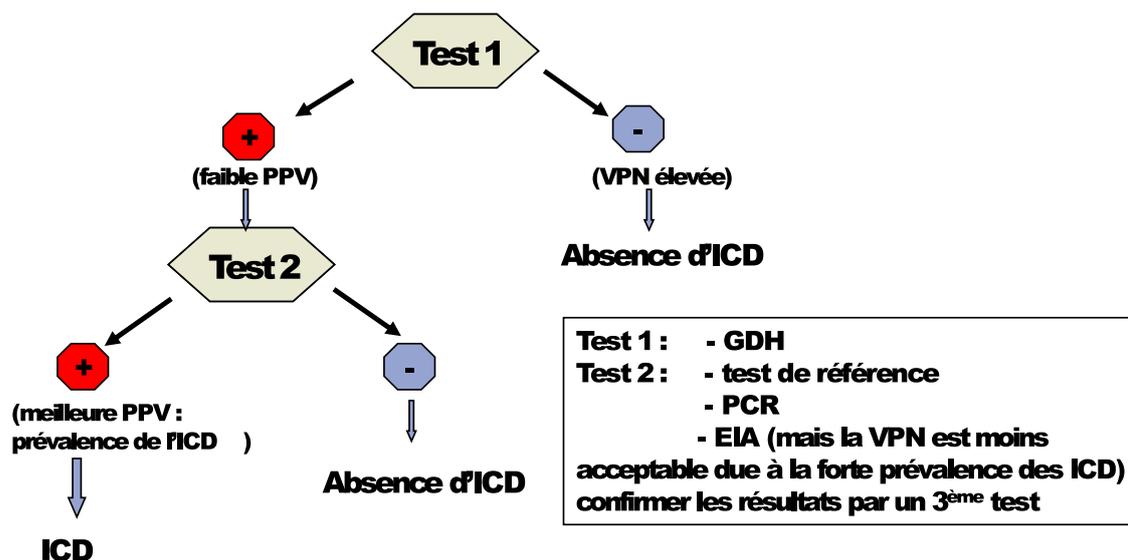


Figure 1.8 : Résumé des recommandations américaines et européennes sur le diagnostic microbiologique des ICD (15) (29)

1.3 FACTEURS DE RISQUE

Les ICD représentent 3,4 à 8,9 cas pour 1000 admissions en établissements de santé ; c'est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge supérieur à 65 ans, l'hospitalisation, l'immunodépression (chimiothérapie, VIH,..), les antibiothérapies (28). D'autres facteurs tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, l'alimentation par sonde naso-gastrique et les laxatifs sont suspectés d'être en cause sans études de haut niveau de preuve le démontrant.

Le *Clostridium difficile* est un germe opportuniste. Les infections à *Clostridium difficile* sont favorisées par des facteurs de risque qui interviennent à quatre étapes de l'histoire de la maladie (exposition, colonisation, maladie, complication/décès). Ainsi, la survenue d'une ICD fait intervenir plusieurs éléments concomitants ou successifs : l'acquisition d'une souche de *Clostridium difficile* (environnement contaminé, promiscuité avec des personnes infectées), la diminution de la résistance à la colonisation induite le plus souvent par une antibiothérapie, la sécrétion de toxines par la bactérie et l'absence de réponse immunitaire du patient.

▪ L'exposition

La prévalence du portage de *Clostridium difficile* est différente selon les pays, selon les âges et selon les milieux (ambulatoire ou hospitalisation). Ce portage concerne 2 à 3% de la population communautaire contre 20 à 30% des patients hospitalisés. Après une exposition à l'environnement hospitalier les personnes peuvent être colonisées. Ainsi un portage fécal asymptomatique variant entre 15 et 50% a été observé chez des patients en long séjour selon leur durée d'hospitalisation de une semaine à plus de quatre semaines (30). La contamination par les spores de *Clostridium difficile* en milieu hospitalier et en hébergement de long séjour est avérée (31). Les patients asymptomatiques constituent un réservoir pouvant expliquer le caractère endémique des ICD dans certaines institutions. La contamination de l'environnement et la transmission par les mains du personnel et des patients permet au *Clostridium* d'atteindre des hôtes fragiles (31). Dans ces établissements, la promiscuité des malades et la pression antibiotique exercée font de *Clostridium difficile* le premier agent responsable des diarrhées infectieuses nosocomiales (8). Les recommandations actuelles au Royaume Uni et aux Etats-Unis incitent les soignants à regrouper au sein d'un même secteur les patients atteints d'une ICD. L'objectif est de les isoler des patients non porteurs au risque d'augmenter leur taux de récurrences symptomatiques (17). Ainsi il est important de développer des chambres seules et des infrastructures adaptées dans les établissements de santé. Paradoxalement, les porteurs asymptomatiques bénéficient d'une relative protection contre les ICD (probablement conférée par leur immunité acquise contre les toxines de *Clostridium difficile* (3)(32)(33)).

▪ La colonisation

Clostridium difficile est un germe opportuniste. Pour qu'il y ait infection il faut d'abord qu'il existe une altération de la flore microbienne normale de l'hôte, généralement du fait d'une antibiothérapie (7). Ainsi 85% des patients infectés ont été traités par antibiotique récemment (20). Les services les plus touchés sont les services de gériatrie, des maladies infectieuses et de néphrologie (22). Les antibiotiques les plus à risque sont la clindamycine, les C3G et les fluoroquinolones (IC des Odd ratio respectivement à [2 - 18], [5 - 36] et [2,2 - 9,13]). Cependant, tous les antibiotiques sont susceptibles de déclencher une ICD (même le métronidazole et la vancomycine) (20)(11). Les symptômes apparaissent le plus souvent moins d'une semaine après le début du traitement antibiotique mais peuvent survenir plusieurs semaines après son arrêt. De façon rare mais non exceptionnelle, les symptômes peuvent être retardés de 2 voire 3 mois ce qui complique l'établissement du diagnostic (le risque d'ICD reste relativement élevé jusqu'à 60 jours après la fin de l'antibiothérapie (34)). Les ICD concernent 15 à 25% des diarrhées simples post-antibiotiques. L'arrêt de l'antibiotique en cause entraîne, dans près de 25% des cas, une amélioration clinique en 2 à 3 jours. La chimiothérapie, les maladies inflammatoires intestinales, la préparation colique et la chirurgie

intestinale sont aussi des facteurs de risque de colonisation par le *Clostridium difficile* (28)(35). Bien que Dial et son équipe (4) ont montré dans une étude de grande ampleur incluant 1233 cas d'ICD communautaires qu'il existait un risque relatif lié aux IPP de 2,9 (IC 95% [2,4 - 3,4]), l'effet des médicaments anti acides ou IPP sur la colonisation par *Clostridium difficile* est controversé (36)(37)(38)(39).

▪ La maladie

Une fois la colonisation du colon effectuée, la souche de *Clostridium difficile* contaminante doit être toxigène pour être pathogène. Ces toxines détruisent les jonctions serrées des entérocytes induisant une réaction inflammatoire intense aboutissant à la nécrose des entérocytes (7). Des niveaux de toxines élevés semblent être responsables d'infections plus sévères, ces niveaux varient en fonction de la souche de *Clostridium difficile* (23 fois plus de toxine chez la souche 027 que chez les souches 06 et 08 par exemple).

▪ Les complications

La sensibilité de l'hôte notamment sa capacité immunitaire à résister à l'infection va conditionner la survenue et la gravité de l'ICD (16). Ainsi l'âge avancé est un facteur de risque majeur, avec des taux élevés d'ICD chez les plus de 65 ans (18)(40). Il en est de même chez les sujets immunodéprimés (chimiothérapie, VIH, etc.) (7).

Actuellement, on ne dispose d'aucun score validé permettant de prédire la sévérité d'une ICD et donc d'adapter les choix thérapeutiques du clinicien.

De même, une modification de la flore colique et un déficit immunitaire avec des taux d'Ig G anti-toxine A plus bas peuvent expliquer les rechutes (18)(7).

Même si le plus grand facteur de risque de rechute est la rechute elle-même (un patient présentant une rechute d'ICD a 50% à 65% de chance de développer de nouveaux épisodes (41)), les autres facteurs de risque de rechute sont l'âge supérieur à 65 ans, l'antibiothérapie maintenue, la sévérité des comorbidités, le sexe féminin, le printemps et les IPP.

Conclusion

Les principaux facteurs de risque d'ICD sont un âge supérieur à 65 ans, l'exposition à un antibiotique et l'hospitalisation récente (4). Ces facteurs sont les plus importants car ils interviennent à plusieurs niveaux de l'histoire de la maladie (exposition, colonisation, maladie, rechute/décès) (voir Figure 1.9).

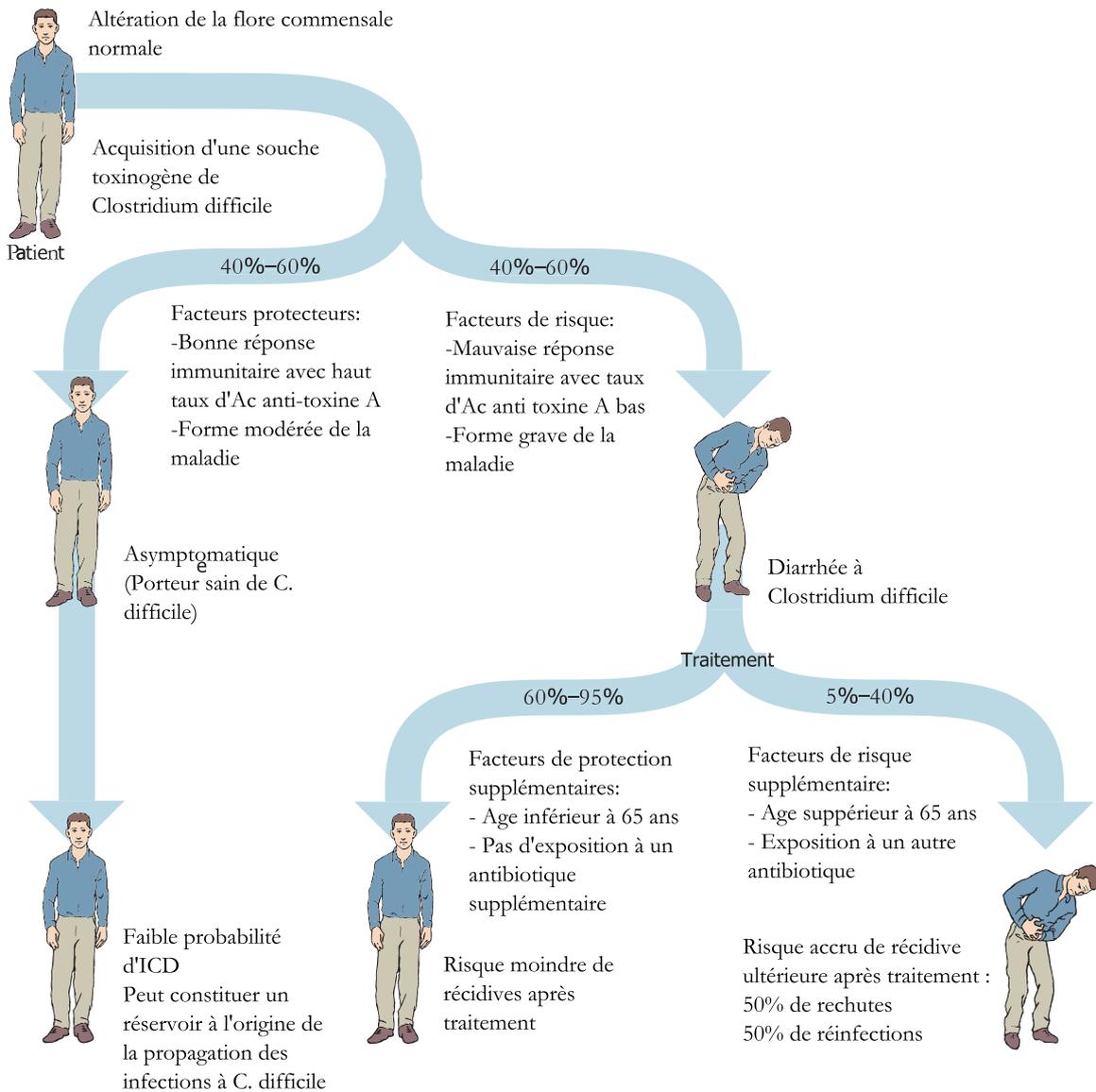


Figure 1.9 : Facteurs contribuant à la colonisation par *Clostridium difficile* et au développement d'ICD (16)

1.4 EPIDEMIOLOGIE DES ICD : SOUCHE HYPERVIRULENTE 027

Le *Clostridium difficile* est responsable de 15 à 25 % des diarrhées post antibiotiques et de plus de 95% des colites pseudomembraneuses. En France, c'est le premier agent causal de diarrhées infectieuses nosocomiales (8). 70% des ICD sont en effet diagnostiquées à l'hôpital.

Le taux d'ICD en établissements de santé a augmenté fortement de 1997/98 à 2009/10 puis a diminué de façon significative de plus de 50% entre 2009 et 2010, en France comme au Royaume-Unis (voir Figure 1.10) : une ICD concerne 1 à 10 patients en établissement de santé sur 1000 admissions (8).

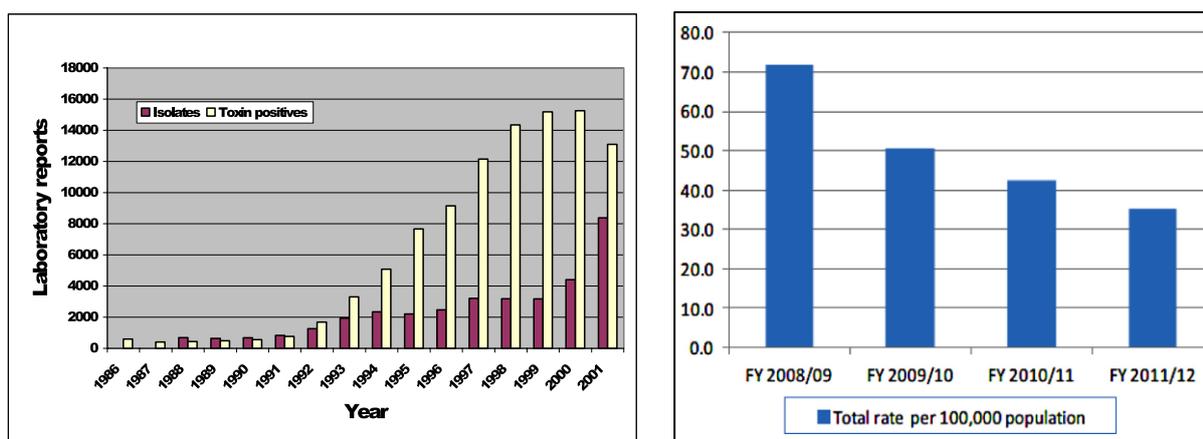


Figure 1.10: Rapport d'activité de diagnostic microbiologique d'ICD par les laboratoires du Pays de Galles et d'Angleterre de 1986 à 2001(42) et de 2008 à 2012(27)

Selon Kuntz, les incidences des ICD communautaires et nosocomiales sont proches (11,16 et 12,1/100 000 personne par an respectivement) (34).

L'étude nationale française RAISIN réalisée en 2009 déclare une incidence des ICD hospitalières de 2,2 cas pour 10 000 patients-jours (CS), soit 24 350 cas d'ICD par an dont 3 409 cas sévères et 974 décès liés à une ICD par an (24). Le coût estimé est de 2 000 à 5 000 euros par épisode. Les ICD diagnostiquées à l'hôpital sont nosocomiales dans plus de 70% des cas et souvent prennent la forme d'épidémies dans des services tels que la gériatrie, la réanimation et l'hématologie (7).

En Angleterre, parmi les ICD diagnostiquées à l'hôpital, celles d'origine communautaire ont augmenté de 7% en 1997-1998 à 13% en 2009-2010 (26).

En France, on estime à 1,5% le taux d'ICD post antibiotique en milieu communautaire, soit 1 620 000 cas d'ICD par an. La majorité serait bénigne et spontanément résolutive (43).

Dans tous les cas on constate que les plus de 65 ans sont particulièrement à risque d'ICD. Chez les moins de 1 an, il est difficile de distinguer colonisation et réelle ICD (voir Figure 1.11).

Ainsi, l'épidémiologie des ICD a changé ces 20 dernières années dans de nombreux pays :

- D'abord les ICD sont plus fréquentes : une augmentation constante du nombre de cas est constatée surtout chez les plus de 65 ans (voir Figure 1.12) (20)(33) (elles ont été multipliées par huit au Québec entre 1994 et 2004, par quatre en Allemagne entre 2002 et 2004, par trois en Espagne chez les plus de 65 ans entre 1997 et 2005). Cette augmentation des cas s'explique en partie par des techniques diagnostiques microbiologiques plus performantes utilisées en routine dans les laboratoires des établissements de santé puis en ambulatoire.

- Ensuite les ICD sont plus sévères avec davantage de chocs septiques, de perforation et de colectomie. Leur mortalité est plus importante (5% à 1 mois en 1990 contre 13,8% en 2003) (20)(44). On constate une moins bonne réponse au métronidazole avec des échecs cliniques multipliés par 2,5 entre 2002 et 2004 (9,6% contre 25,7%) et des taux de récurrences multipliés par deux chez les patients de plus de 65 ans (28,9% contre 58,4%) (21).

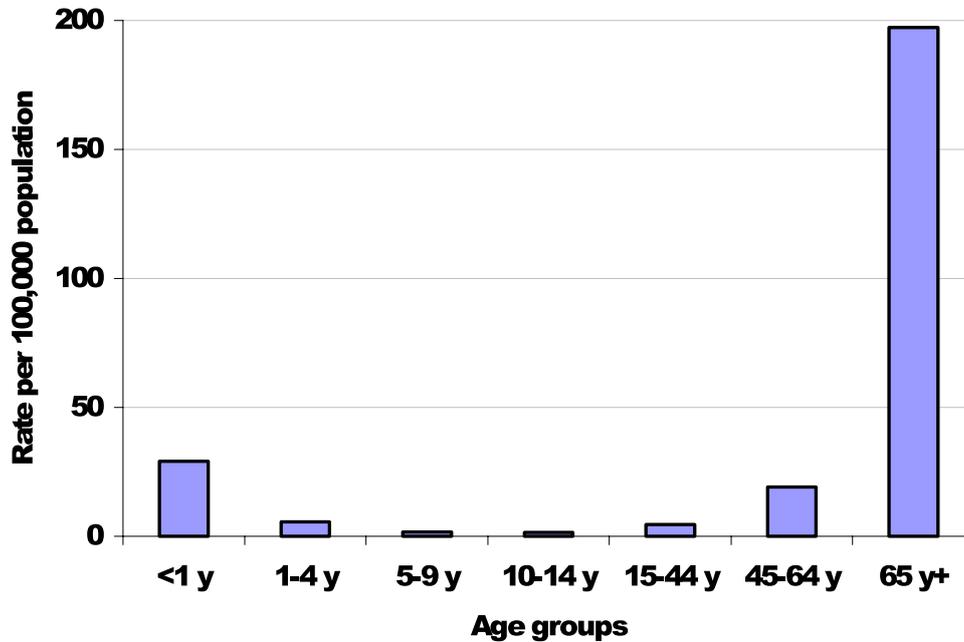


Figure 1.11 : Les âges extrêmes de la vie sont les plus touchés par les ICD (42)

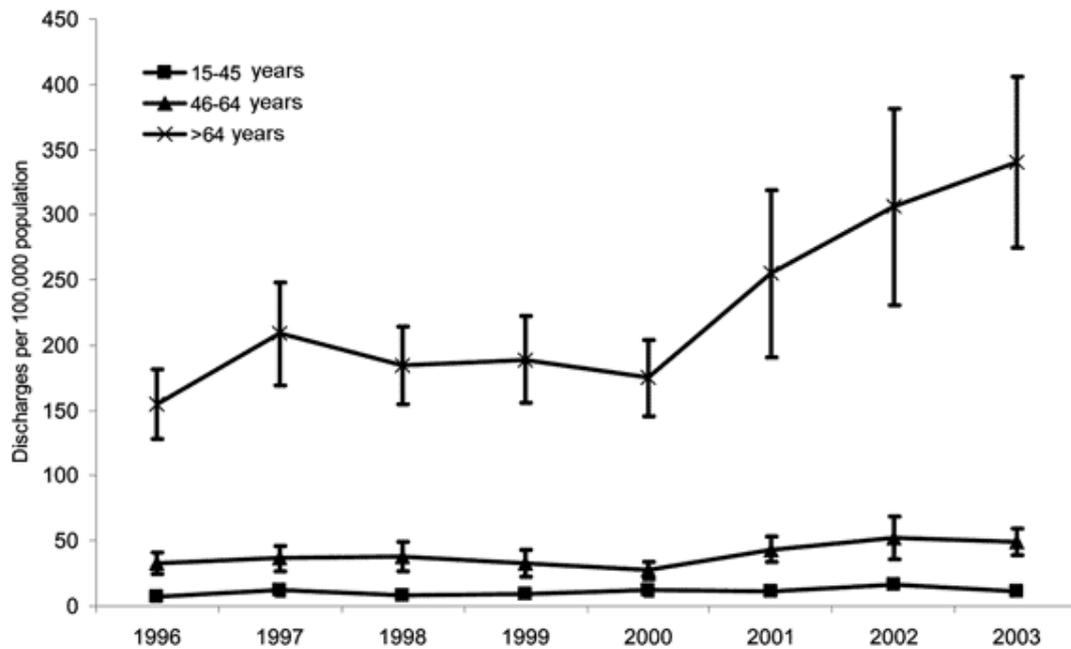


Figure 1.12 : Taux d'hospitalisation avec diagnostic de *Clostridium difficile*, par classe d'âge et par année, Etats-Unis, 1996-2003

Cette recrudescence dramatique des cas est aussi le fait de la pression antibiotique et de l'émergence d'une souche hypervirulente appelée souche 027.

De nouveaux clones émergent et disséminent(44). La souche NAP1/B1/027 (pour North American Pulsed Field Type 1, restriction enzyme analysis type B1 et PCR ribotype 027) a été responsable d'une épidémie dans le Nord Pas de Calais en mars 2006 (529 cas d'ICD signalés par 38 établissements de santé) (8) (voir Figure 1.13).

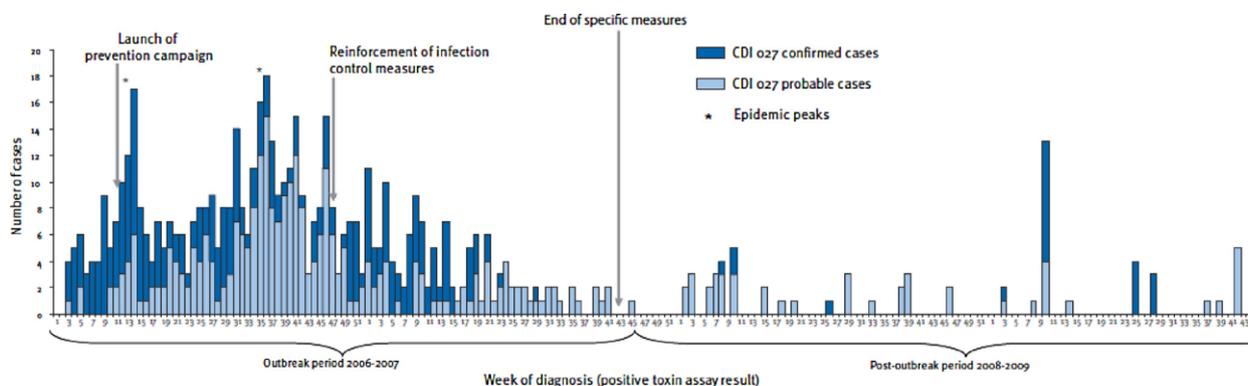


Figure 1.13 : (27) ICD dûes à la souche 027 dans le Nord de la France de 2006 à 2009

Cette souche toxigène a initialement disséminé rapidement aux USA et au Canada avant de parvenir en Europe toujours sous la forme d'épidémies avec des cas graves voire mortels (8)(45)(46). Elle se caractérise par sa résistance à l'érythromycine et aux nouvelles fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine) et par sa particularité de produire in vitro 16 à 23 fois plus de toxines A et B que les souches toxigènes standard (06 et 08) (7) (probablement du fait d'une délétion dans son gène TcdC régulateur). Elle possède aussi une toxine binaire dont on ne connaît pas encore bien les effets précis sur l'hôte mais qui serait parente avec la toxine du *Clostridium perfringens* (41) et qui pourrait constituer un facteur supplémentaire de virulence. Les personnes infectées par *Clostridium difficile* 027 présentent davantage de résistance au traitement et de formes récidivantes. La souche NAP 7 ou NAP 8 /078 infecterait quant à elle, des patients plus jeunes présentant moins de comorbidités (47). Comme la souche 027, cette souche possède des gènes TcdA, TcdB codant pour des toxines ; comme la souche 027 elle connaît une délétion dans sa partie de gène tcdC régulatrice. Elle produit plus de toxines in vitro que d'autres souches ayant un tcdC intact mais moins que la souche 027 (48). L'étude moléculaire de toutes ces souches montre une diversité et un dynamisme dans les mutations qui prouvent que le *Clostridium difficile* s'adapte et change rapidement (33). Par exemple en Angleterre, le taux de ribotype 027 a augmenté nettement de 25,9% à 41,3% entre 2005 et 2007, elle est alors devenue la souche prédominante aux Royaume-Unis ce qui correspond à la période épidémique en 2007. Puis le taux d'ICD s'est effondré après 2007 (33) parallèlement avec l'incidence de souches 027 comptabilisées. Dans une étude européenne récente de 2012, 027 est supplantée par d'autres souches dont 078 qui est en 3^{ème} place (8% des ICD) et croît progressivement (46)(49).

Les politiques de santé ont réagi rapidement devant ces épidémies menaçant la santé publique. En Europe l'ECDC (European Centre for Disease Control and prevention) a pris conscience de cette nouvelle maladie et entrepris de multiples actions pour informer tous les membres de l'Union européenne (19)(46). En Angleterre, la HPA (Health protection Agency) mandatée pour surveiller les cas d'ICD est opérationnelle depuis avril 2007 (26). Aux Etats-Unis, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) incorpore 2 systèmes : le NHSN (National Healthcare Safety Network) et l'EIP (Emerging Infections Program) qui se complètent (surveillance de ICD hospitalières et ambulatoires) (33). En France des recommandations ont été diffusées dès 2006 par le Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance

des Infections Nosocomiales (RAISIN) puis par le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections liées aux soins (CTINILS) et le Haut Conseil de la Santé publique. Le signalement externe des cas sévères et/ou groupés d'ICD, la sensibilisation des établissements de santé aux mesures de prophylaxie des ICD et une utilisation raisonnée de l'arsenal antibiotique ont probablement permis que l'incidence des ICD soit moins élevée et la souche 027 mieux contenue en France par rapport aux autres pays européens (24).

Pourtant *Clostridium difficile* continue à s'adapter et son patrimoine génétique se modifie en permanence. Son émergence parmi des populations considérées à faible risque (patients jeunes sans comorbidités (50), enfants (51)(52), femmes enceintes, naïfs de toute antibiothérapie) inquiète. La présence du ribotype 078 dans le tube digestif de multiples animaux consommés pour leur viande pose la question d'un réservoir de pathogènes et d'une possible transmission de l'animal à l'homme (49). En effet 10 à 50% des lots de viande destinés à la consommation humaine ou animale sont contaminés.

L'institut de veille sanitaire constate que si les signalements d'infections nosocomiales ont tendance à régresser entre 2006 et 2010 et la souche 027 à être contenue dans le nord de la France, la proportion élevée de cas d'origine communautaire identifiés en court-séjour (28% des ICD diagnostiquées) et l'émergence du PCR-ribotype 078/126 sont toutefois à surveiller et nécessiteraient des études complémentaires plus ciblées (24).

La rapidité d'évolution de l'épidémiologie des ICD impressionne et seul un monitoring rapproché peut permettre de dessiner le vrai portrait des ICD (47).

Conclusion

La prévalence des infections à Clostridium difficile a dramatiquement augmenté notamment à partir de 2001, chez les personnes âgées de plus de 65 ans et ce dans de nombreux pays à travers le monde (41). Il y a deux changements majeurs dans l'épidémiologie des ICD ces vingt dernières années. Le premier est l'augmentation de la fréquence, de la sévérité et du nombre de récurrences des cas nosocomiaux (de nombreuses épidémies, un haut taux de mortalité et une moins bonne réponse aux traitements) constatée de façon internationale. Cela est corrélé à l'émergence et la diffusion d'une souche hypervirulente de Clostridium difficile : la souche O27 (42). Le deuxième est la recrudescence et la reconnaissance de cas d'ICD communautaires dont l'origine n'est pas encore expliquée, qui concerne une population autrefois considérée comme à faible risque comme les sujets jeunes sans comorbidités (48). Là encore, la corrélation avec une souche particulière du germe est suspectée : il s'agit de la souche 078.

1.5 INFECTIONS COMMUNAUTAIRES

Les ICD sont généralement considérées comme des infections typiquement nosocomiales touchant les personnes âgées, hospitalisées, sous antibiothérapie. Seuls 20 à 40% de tous les cas d'ICD diagnostiqués sont d'origine communautaire (5)(22)(28)(33)(53) mais leur proportion parmi les ICD traitées à l'hôpital semble augmenter (de 7,1% à 13,5% entre 1997 et 2010 en Angleterre, 28% des ICD de court séjour selon l'InVS en France) (26). Plus inquiétant, la gravité des cas d'ICD communautaires (transfert en soins intensifs, colectomie) se majore ces dernières années et dépasse celui des ICD nosocomiales (5). Le pourcentage de récurrences est de 20%, pourcentage similaire aux récurrences chez les ICD nosocomiales (5)(28).

Les définitions des ICD nosocomiales (post hospitalières) et communautaires varient entre les études (voir Tableau 1.1). Avant 2006 et les travaux de l'ECDC puis de l'InVS en France (1), il n'y a pas de consensus strict sur ces définitions (26). Depuis 2006, une ICD est d'origine communautaire si les symptômes surviennent chez un patient non hospitalisé (et n'ayant pas été hospitalisé dans les 12 semaines précédentes), ou chez un patient hospitalisé dans les 48 premières heures qui suivent son admission. En vérité on en sait peu sur l'origine de l'exposition ou de l'acquisition des ICD (26) (38) ; seul l'étude moléculaire et le génotypage des souches peuvent nous orienter sur le cheminement de la bactérie. Hors ces analyses coûtent cher. En pratique il est intéressant d'étudier la prise en charge diagnostique de toutes les ICD survenues en milieu communautaire qu'elles soient d'origines communautaires ou nosocomiales (54). Les données récentes sur l'épidémiologie des ICD en milieu communautaire font craindre des infections plus fréquentes : 35% à 44% des cas d'ICD déclarent la maladie à leur domicile (34).

Tableau 1.1 : Revue bibliographique des études épidémiologiques concernant les ICD communautaires

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Norén (2004) (22)	Etude de cohorte rétrospective (population hospitalière et communautaire d'une région suédoise)	Suède, 1 ans (n=59)	ICD ayant débutée en milieu communautaire. Non hospitalisés durant la période de l'étude	25	22% des ICD diagnostiquées sont d'origine communautaire. Les récurrences semblent être davantage le fait d'une rechute avec la même souche que d'une réinfection (10% des cas)
Karlström (1998) (40)	Etude descriptive rétrospective de cas d'ICD communautaires.	Suède, 1 an (n=529)	ICD ayant débutée en milieu communautaire. Pas d'antécédent d'hospitalisation dans le mois précédent.	20	
Hirschhorn (1994) (55)	Etude de cohorte rétrospective des examens de selles positifs effectués par plusieurs laboratoires de ville (membres de l'HMO en milieu communautaire) et documentés.	Etats-Unis, 2,5 ans (n=51)	ICD ayant débutée en milieu communautaire OU Survenue de l'ICD avant le 2 ^{ème} jours d'hospitalisation et après 42 jours minimum d'une sortie d'une précédente hospitalisation.	7,7	33/51 cas sont associés à une exposition antibiotiques documentée.
Levy (2000) (56)	Etude de cohorte rétrospective à partir d'examens de laboratoires prescrits pour une population affiliée à un système de couverture sociale.	Etats-Unis, 2 ans	Patient en ambulatoire	12	Seuls 5% des sujets diarrhéiques se sont vus prescrire un examen

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Riley (1986)	Etude descriptive prospective des cas d'ICD communautaires	Australie, 14 mois (n=89 dont 36 toxigénique)	ICD ayant débutée en milieu communautaire	4,7% (2,1% toxigène)	
Beaugerie (2003) (43)	Etude de cohorte prospective : 266 adultes en milieu communautaire chez qui a été prescrit 5 à 10 jours de traitement antibiotique	France (Paris), 8 mois	Pas d'hospitalisation durant les 6 mois précédents, pas de traitement antibiotique durant les 2 mois précédents	NC*	17,5% des patients déclarent une diarrhée sous ATB en communauté. 3,8% acquièrent un <i>Clostridium difficile</i> post ATB qui est toxigène dans 7 cas sur 10 ce qui fait 2700 cas (1150–5400) cas pour 100 000 expositions aux ATB
Svenungsson (2003)	Etude épidémiologique prospective de cas d'ICD nosocomiale (hopital universitaire de Suède)	1 an	ICD avant le 3 ^{ème} jours de l'hospitalisation et sans antécédent d'hospitalisation récente	NC	

* NC : non connu

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Riley (1995) (57)	Etude rétrospective descriptive de toutes les coprocultures demandées par des médecins généralistes pour diarrhée, avant et après informations sur le <i>Clostridium difficile</i> .	Australie, (n=13) puis (n= 62)	Tous les échantillons de selles adressés par des généralistes. ICD ayant débutée en communautaire et pas d'hospitalisation récente	Avant la formation : 2,6% de prélèvement positif (n=506) à la toxines de <i>Clostridium difficile</i> puis 10,7% (n=580) après la formation.	Informers les médecins sur les ICD permet de mieux sélectionner les patients pour lesquels l'examen est demandé et augmente le nombre d'ICD diagnostiquées
Riley (1991) (58)	Etude rétrospective descriptive de 288 coprocultures avec recherche de C.difficile adressés par des généralistes	Australie, 4 mois (n=16)	ICD ayant débutée en communautaire : Tous les échantillons de selles adressés par des généralistes.	5,5%	
Delaney (2007) (11)	Etude rétrospective cas témoins : cas issus des données informatiques remplis par des généralistes du pays	Royaume-Unis, 10 ans : 1993 à 2004, (n=1233)	Patients non hospitalisés durant l'année précédent leur diagnostic d'ICD	NC	Presque tous les antibiotiques sont associés à un risque accru d'ICD , notamment les fluoroquinolones OR : 6,2 (IC95% (4,4-8,8))
CDC MMWR (morbidity and mortality weekly report) (2008) (59)	Etude prospective de cohorte des ICD communautaires issus de 32 hôpitaux	Etats-Unis (Connecticut), 1 an : 2006, (n=241)	Selon définition de l'ECDC*	6.9	FDR identifiés : âge élevé et exposition antibiotique. MAIS 1/4 ne présentent pas de facteurs de prédisposition (âge avancé, comorbidités, hospitalisation dans l'année précédente), 32% n'ont pas été exposé à un antibiotique, 9% n'ont aucun FDR.

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Dial (2005) (4)	Etude rétrospective descriptive de type cas-témoins (cas définis à partir des données informatisées de généralistes : United Kingdom General Practice Research Database (GPRD)).	Royaume-Unis, 10 ans, (n=1233)	ICD ayant débutée en milieu communautaire. Pas d'hospitalisation dans l'année précédente.	1 en 1994 18 en 2004	L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe proton est un facteur de risque d'ICD communautaires (OR : 2,9 ; IC95% (2,4-3,4)
Lowe (2006) (37)	Etude descriptive rétrospective cas-témoins (cas d'ICD communautaires parmi une population de sujet âgés (plus de 65 ans))vivant en milieu communautaire	Canada, 2002-2005 : 4 ans, (n=1389)	Patients hospitalisés pour une primo-ICD ayant reçu une antibiothérapie dans les 60 jours précédents. Pas d'hospitalisation récente de moins de 3 mois. Agés de plus de 66 ans et vivant dans la communauté.		¼ des patients agés de l'étude, ayant reçu une antibiothérapie sont traités par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) au long cours. L'utilisation d'IPP n'est pas un facteur de risque d'hospitalisation des ICD communautaires (OR=0,9 ; IC 95%(0,8-1,1).

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Wilcox (2008) (38)	Etude de cohorte prospective des examens de selles avec recherche positive de <i>C.difficile</i> et questionnaire cas témoin parmi 2 populations distinctes (rurale et semi-urbaine)	Royaume-Unis (Truro et Leeds), 1 an : 1999 (n=42)	Tous les patients qui se sont présentés chez leurs généralistes avec une diarrhée et dont les selles sont positive aux toxines de <i>Clostridium difficile</i>	24 : 20.2 à 29.5 Prévalence : 2.1% des examens de selles	<p>L'exposition aux antibiotiques dans le mois précédent et P'hospitalisation récente (moins de 6 mois) sont des FDR d'ICD communautaires identifiés. MAIS la moitié des cas d'ICD n'ont pas reçu d'ATB et 1/3 ne présente aucun de ces FDR.</p> <p>S'appuyer sur ces seuls FDR contribue à méconnaître des diagnostics d'ICD dans la communauté.</p> <p>Le contact avec un enfant de moins de 2 ans est significativement associé au risque d'ICD (14% contre 2% ; p=0,02)</p>
Lambert (2009) (60)	Etude prospective de cohorte : analyses de selles positives pour les toxines de <i>Clostridium difficile</i> , suivi du patient grâce aux données informatisées des hôpitaux et maisons de soins longue durée.	Canada, 1an : 2005-2006, (n=275)	Selon la définition de l'ECDC*	23	64% d'ICD nosocomiales, (13% déclarés en milieu communautaire et 51% déclarés en milieu de soins), 27% d'ICD communautaires (6% diagnostiqués à l'hôpital, 94% diagnostiqués en externe) et 8% de cas d'origine indéterminés

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Fellmeth (2010) (61)	Etude descriptive de cas : enquête rétrospective	Royaume-Unis, 1 an : 2008-2009, (n=54)	ICD ayant débutée en milieu communautaire.	13 1,5%	Les cas sont davantage de sexe féminin, âgés entre 31 et 40 ans, survenant au printemps (mars à mai). 46% présentent des FDR classiques d'ICD, 20% ont des FDR suspects d'ICD (antibiothérapie ancienne (plus de 1 mois), patients d'hôpital de jour et de chirurgie ambulatoire, contact avec un patient hospitalisé, voyage à l'étranger), 16% n'ont aucun FDR, les 16% restant ne sont pas suffisamment renseignés.
Bauer (2009) (54)	Etude descriptive de cas d'ICD diagnostiqués par 3 grands laboratoires de ville (1495 généralistes au total)	Pays Bas, 3 mois : 2007-2008 (n=31)	ICD ayant débutée en milieu communautaire. Toutes les selles diarrhéiques positives pour la toxine de <i>Clostridium difficile</i> .	Prévalence 1.5% de tous les prélèvements testés	65% n'ont pas d'antécédent d'hospitalisation dans l'année passée, 42% n'ont pas pris d'antibiotiques dans les 6 mois précédents, 26% n'ont aucun facteur de risque. 13 ribotypes différents dont plusieurs étrangers aux ICD nosocomiales. Les généralistes doivent se méfier des cas de diarrhées aiguës ne présentant pas de FDR classiques d'ICD.

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Kutty (2010) CDC (53)	Etude rétrospective cas témoin : 109 cas issu d'une population de vétérans de la région de Durham	Etats-Unis (Caroline du Nord), 1 an : octobre 2004 à décembre 2005	Non hospitalisé dans les 8 semaines précédents le diagnostic	21 à 46 (population d'anciens combattants et population de la région de Durham respectivement)	<p>20% de tous les cas d'ICD sont d'origine communautaire : maladie relativement fréquente à Durham notamment chez les femmes d'âge moyen (45-64 ans) et d'âge élevé sans comorbidités.</p> <p>D'autres recherches sur l'incidence, les sources, et facteurs de risques d'ICD communautaires devraient être menées comme une priorité de santé publique.</p>
Kuntz (2011) (34)	Etude rétrospective cas témoin : cas issus des données des assurances	Etats-Unis (Iowa et Dakota du sud), 3 ans de 2004 à 2007, (n=304)	Selon la définition de l'ECDC*	11,16 (contre 12,1 pour les ICD nosocomiales)	<p>La prise d'antibiotique dans les 180 jours qui précèdent le diagnostic (bêta-lactamines, céphalosporines, clindamycine, fluoroquinolones, macrolides, pénicillines) sont des facteurs de risque. Le risque est maximal dans les 30 premiers jours puis persiste jusqu'au 150^{ème} jours après la dernière prise.</p>

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Naggie (2011) (36)	Etude multicentrique prospective cas témoin des cas d'ICD communautaires détectés par une recherche positive de C.difficile dans les selles et confirmés par interviews	Etats-unis (Caroline du Nord), 2 ans : 2006 à 2007, (n=66)	Selon la définition de l'ECDC*	Prévalence : 15.5% des ICD diagnostiqués sont d'origine communautaire	40% des ICD communautaires n'ont pas été exposés à une antibiothérapie dans les 3 mois précédents. 38% des cas d'ICD communautaires ont été hospitalisés pour traiter leurs symptômes diarrhéiques. L'exposition aux IPP n'est pas associée à un risque accru d'ICD
Khanna (2012) (62)	Etude rétrospective de cohorte (cas de patients non-hospitalisés et hospitalisés, identifiés à partir des données informatisées cliniques et microbiologiques du REP Rochester Epidemiology Project)	Etats-Unis (région de Olmsted et du Minnesota), 15 ans : 1991 à 2005, (n=157)	Selon la définition de l'ECDC* (sont inclus avec les cas communautaires, les cas d'origine indéterminée)	9,6	41% des cas d'ICD sont communautaires. Les études réalisées chez des patients hospitalisés sous-estiment l'incidence des ICD communautaires et surestiment leur sévérité.

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Chitnis (2013), CDC (63)	Etude descriptive prospective de cas (cas interviewés issus d'un échantillon des cas d'ICD communautaires déclarés à l'EIP (Emergin infectious Program))	Etats-Unis (8 états), 2,5 ans : 2009 à 2011, (n=984)	Selon la définition de l'ECDC*, cas confirmés par interview téléphonique	NC	36% n'ont pas reçu d'antibiotiques récemment, 18% n'ont pas été exposé à un milieu de soin en externe, , 41% ont une exposition de faible risque (visite chez le dentiste, ou le généraliste). NAP 1 est la souche la plus fréquemment rencontrée (22%).
Collins (2013) (5)	Etude de cohorte : cas issus des données « Medicare » concernant des personnes âgées (plus de 65 ans) hospitalisées.	Etats-Unis (programme de santé national), 3 ans : 2009 à 2011 , (n=1566)	Patients codés comme ayant une primo ICD à l'admission et n'ayant pas été hospitalisé dans les 3 mois précédents.	Taux d'incidence global des ICD communautaires : 0,18%	Les ICD communautaires sont à l'origine d'un taux de morbi-mortalité élevé chez les personnes âgées (10% de mortalité, 1% de colectomie (plus que parmi les ICD nosocomiales)), même ceux qui ne présentaient pas de FDR de risques ou de comorbidités. Un retard diagnostique est trop souvent constaté en externe or il est primordial de traiter le patient le plus précocément possible.

Auteur principal	Type d'étude et pop. étudiée	Lieu et durée de l'étude, (n=nombre de patients avec ICD)	Définition des ICD communautaires	Incidence d'ICD communau. [/100000 hab/an] et/ou préval. [%]	Remarques
Lessa (2013) CDC (6)	Etude de cohorte prospective : cas déclarés à l'EIP (Emergin infectious Program)	Etats-Unis (10 états), 1 an : 2010, (n=3269)	Selon la définition de l'ECDC*	Prévalence 32% des ICD	¼ des ICD communautaires sont hospitalisées dans les 7 jours qui suivent leur diagnostic. L'âge médian des cas d'ICD communautaires diagnostiqués est de 52 ans, 61% sont des femmes. Peu de complications et de récurrences (9%) (davantage 11% chez les patients hospitalisés)

* *définition de l'ECDC : ICD ayant débutée en communautaire ou avant les 48 premières heures de l'admission. Pas d'hospitalisation dans les 12 semaines précédentes (3mois).

En France, une des difficultés du diagnostic microbiologique exhaustif des ICD en milieu communautaire est le respect du budget de la Sécurité Sociale. Une prescription raisonnée des examens complémentaires est indispensable à la pérennité de notre système de santé. Or chaque année, environ 5% des français consultent leur médecin généraliste pour une diarrhée aiguë et seul 1.7% d'entre eux ont une recherche de *Clostridium difficile* positive dans les selles (64). Ainsi une recherche de *Clostridium difficile* ne doit et ne peut être demandée dans toutes les situations cliniques de diarrhées (23). Il faut donc rechercher des facteurs de risques anamnestiques et cliniques avant d'effectuer la recherche microbiologique appropriée (25)(64) :

- Le facteur de risque le plus étudié est l'hospitalisation récente : la majorité des ICD déclarées en ambulatoire a été hospitalisée récemment comme le suggère l'étude de Dial (voir Figure 1.14) (35).
- Une exposition récente à un ou plusieurs antibiotiques est souvent mise en cause (65). Dans l'anamnèse des ICD communautaires, ce ne sont pas les fluoroquinolones ou la clindamycine qui sont les antibiotiques les plus à risque mais les pénicillines et céphalosporines de deuxième génération (les antibiotiques les plus prescrits en ambulatoire (2)(28)(43)(56)). Mais ceux-ci ne sont pas à l'origine de toutes les ICD survenues en ville. Ainsi, Dial et son équipe ont étudié le facteur antibiothérapie dans une population de cas âgés d'ICD et montré que 46% des patients n'ont pas été exposés à une antibiothérapie dans les 3 mois précédents. Parmi ceux qui y ont été exposés le risque d'ICD décline nettement après le 45ème jours d'arrêt de l'exposition antibiotique (RR : 15,4 (IC 95% [12.2 - 19.3]) au 20ème jour contre 3,2 (IC 95% [2.0 - 5.0]) au 45ème jour(35)). Selon une étude nationale de 2009, les ICD communautaires concernent 28% des cas d'ICD signalés en soins de courte durée et 2 700 cas (1 150- 5 400) pour 100 000 traitements antibiotiques soit 1 620 000 cas d'ICD par an en France (43)(66).
- Puis viennent les facteurs de risque liés au terrain : âge avancé (plus de 75 ans), nombre de comorbidités, maladies gastrointestinales (5).

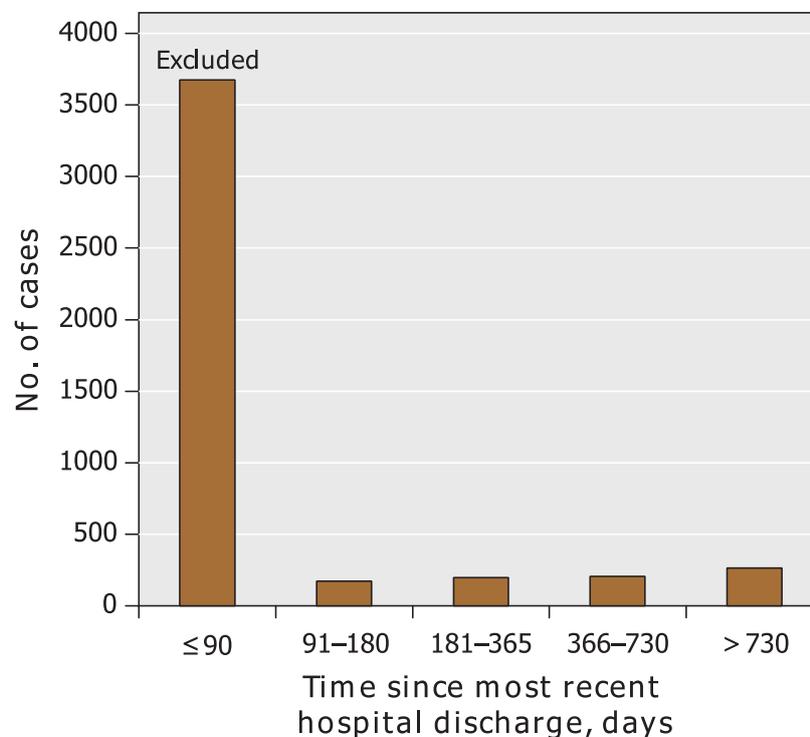


Figure 1.14: Distribution des cas d'ICD communautaires en fonction du délai par rapport à une précédente hospitalisation (délai maximal de 2 ans) (35).

Cependant la survenue d'ICD communautaires chez des personnes ne présentant aucun facteur de risque classique intrigue les scientifiques depuis une dizaine d'années (19)(34)(66) :

- En effet, les études récentes (22)(66)(28) démontrent que les ICD communautaires touchent des patients plus jeunes, plus souvent des femmes que des hommes, qui sont moins souvent exposés aux antibiotiques. Certes le taux de mortalité est plus faible que chez les ICD nosocomiales (62) mais des complications graves telles qu'une colectomie sont plus fréquentes (5). Ainsi une exposition aux antibiotiques dans les 3 derniers mois n'est retrouvée que dans 40 à 60% des cas communautaires (35)(53). Pour Wilcox, une exposition antibiotique ou hospitalisation récente est retrouvée dans deux tiers des cas (38).
- Les ICD peuvent également affecter des femmes enceintes en bonne santé (67), des nourrissons et des enfants (33). Le taux d'incidence dans la population de 0 - 18 ans notamment a été multiplié par 12,5 entre 1991 et 2009 passant de 2,6 à 32,6 pour 100 000 individus dont 75% des cas sont d'origine communautaire (51). On remarque qu'il est difficile de distinguer infection et colonisation chez les nourrissons (moins de 1 an) étant donné le taux élevé (70%) de colonisation dans cette tranche d'âge (33).

Ces particularités posées par les ICD d'origine communautaire appellent à la vigilance des cliniciens et médecins généralistes en ambulatoire. Ainsi, ils doivent aussi penser à ces infections chez des patients présentant plusieurs jours de diarrhées, même naïfs d'une antibiothérapie récente (28)(41), et surtout si les coprocultures et les examens parasitologiques des selles sont négatifs. Ils ne doivent pas se contenter des facteurs de risques classiques des ICD nosocomiales pour mener une recherche de toxines (38). De même, les laboratoires de ville en France ne font pas de recherches systématiques de toxines de *Clostridium difficile* sur les selles non moulées des patients âgés qu'on leur adresse or cela est recommandé en Angleterre (38).

La souche toxigène 078 inquiète particulièrement les autorités de santé depuis 2005 par sa fréquence croissante en milieu communautaire (49). Cette souche s'est hissée en 2 ans et demi à la 2ème place des souches les plus fréquentes parmi les cas d'ICD au Royaume Uni (3% en 2005 à 13% en 2008) (47). Ce ribotype présent chez les porcs et les veaux fait craindre une transmission de l'animal à l'homme. Les animaux constitueraient alors le réservoir de pathogènes incriminé dans le développement d'ICD communautaires (48)(68). Cependant cela ne reste qu'une hypothèse car le mécanisme de sélection qui favorise l'émergence de cette souche en milieu communautaire n'est pas encore élucidé (69). De même les hypothèses sur le mode de transmission restent multiples et indéterminées : consommation directe de la viande contaminée, contamination indirecte par l'eau, l'environnement, les végétaux contaminés par les selles des animaux infectés (66). Notons tout de même des points de convergences intéressants : l'isolement de *Clostridium difficile* chez les animaux est plus fréquente en février que pendant les autres mois de l'année. La souche 078 est la souche la plus fréquemment identifiée dans les études récentes sur la viande de porc et de bœuf ; contrairement à la situation décrite dans les premières études canadiennes qui plaçaient la souche 027 en tête et notaient une absence de la souche 078 (48). Les souches identifiées chez l'animal sont souvent les mêmes que celles retrouvées chez l'homme.

Concernant les ICD communautaires, les politiques de santé de certains pays comme l'Angleterre ont émis des fascicules à l'intention du public pour rappeler les règles d'hygiène à adopter. En effet, des études récentes ont mis en évidence le *Clostridium difficile* dans l'environnement des services de consultations externes et dans des garderies. De même la notion de contagion d'ICD chez un membre de la famille ou le contact avec des enfants de moins de 2 ans, population fortement colonisée par *Clostridium difficile* ont été corrélées à une augmentation de risque d'ICD communautaire (38) . Cependant aucune étude n'a pour l'instant permis d'identifier formellement la source de contamination à l'origine des ICD en communautaire. En France la prévalence calculée de *Clostridium difficile* dans la viande hachée est plus faible (1,9%) que dans d'autres pays (12 à 20% au Canada, 42% aux Etats-Unis). En l'absence de données

épidémiologiques évaluant précisément le lien entre ces facteurs de risque et les ICD communautaires, le principe de précaution concernant la transmission manuportée s'impose (6)(70).

Les ICD communautaires semblent sous diagnostiquées (38). En effet on estime leur incidence entre 7,7 et 25 cas pour 100 000 habitants (22)(38)(53)(56), incidence qui n'a cessé d'augmenter depuis 1990 (22)(40)(53) et ce dans de nombreux pays (33). Selon Wilcox pour chaque cas d'ICD qui se présente chez son généraliste, il y en a 8 qui se déclarent en milieu communautaire (38). Selon Beaugerie sur 1500 cas de diarrhées aiguës liées à *Clostridium difficile*, seuls 15 sont explorés en ambulatoire dont 5 seront hospitalisés avec une exploration plus complète (voir Figure 1.15).

	Pour 100 000 habitants en population générale	Pour 100 000 patients hospitalisés
Prescriptions antibiotiques	100 000	100 000
Diarrhée brève	5 000	6 000
Diarrhée brève non médicalisée liée à <i>Clostridium difficile</i>	1 500	3 000
Diarrhée des antibiotiques explorée en ambulatoire	15	
Colite	5	15
Colite sévère à <i>Clostridium difficile</i>	0,5	3
Colectomie/Décès	0,1-0,3	0,5-1,5

Figure 1.15 : Epidémiologie des diarrhées et/ou des colites des antibiotiques (12)

Riley suggère que l'incidence des ICD est influencée par la vigilance diagnostique des cliniciens. Ainsi, dans son étude la formation des généralistes permet d'augmenter la proportion d'ICD diagnostiquées chez les patients présentant une diarrhée acquise en milieu communautaire de 2,6 à 10% (22). La prévalence des ICD communautaires varie selon les saisons (maximale en automne et au printemps, minimale en été) (voir Figure 1.16).

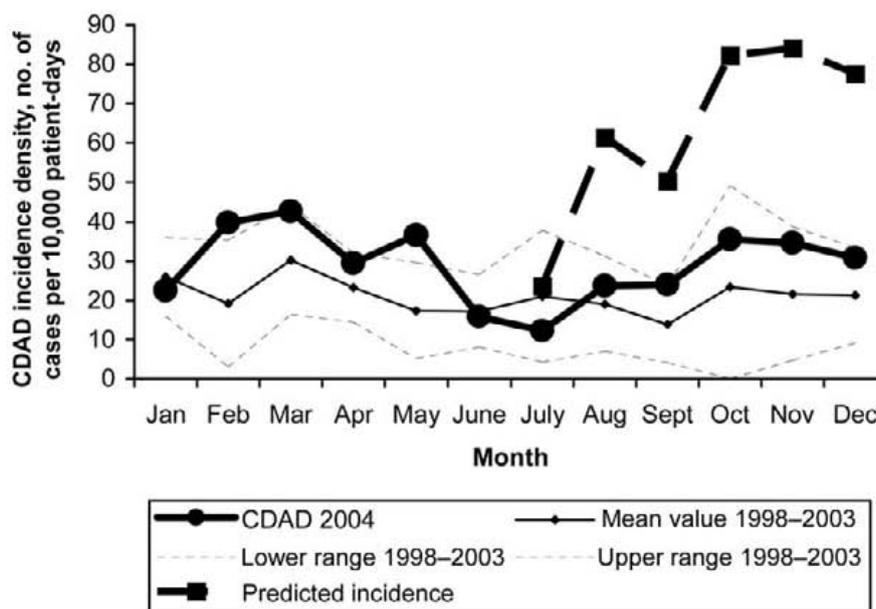


Figure 1.16 : Variation de l'incidence des ICD en fonction des saisons (28)

Conclusion :

L'origine communautaire des ICD a été récemment étudiée. Ainsi, l'émergence d'ICD parmi des populations considérées comme ayant peu de facteurs de risque incite les scientifiques à rechercher d'autres mode de transmission de la maladie (transmission par les animaux, par les enfants de moins de 2 ans, contagion). La crainte d'une épidémie en milieu communautaire incite les politiques de santé publique à mettre en place des programmes de surveillance et à accentuer le contrôle des facteurs de risque d'ICD connus (antibiothérapie raisonnée, développement des mesures de précautions de la transmission horizontale, éducation des soignants et des patients). La prise en charge optimale des ICD communautaires passe par un diagnostic microbiologique standardisé et des thérapeutiques, sans cela ces infections resteront sous estimées en milieu ambulatoire.

1.6 TRAITEMENT ACTUEL ET D'AVENIR

L'efficacité du traitement est évaluée sur la fréquence et la consistance des selles. Un traitement est efficace si le patient perçoit une diminution de la fréquence des diarrhées ou des selles plus consistantes 3 jours consécutifs et une absence de nouveau signe de colite sévère. On constate un échec du traitement dans le cas contraire (13).

L'altération du microbiote intestinal est un élément majeur dans la survenue d'une ICD. Elle est souvent secondaire au traitement antibiotique ; ainsi un arrêt simple de l'antibiotique causal permet dans 15 à 25% des cas une amélioration clinique dans les 48h et réduit le risque de récives (13).

En cas d'échec ou si cette suspension antibiotique est impossible, le métronidazole (moins cher) pour les formes simples et la vancomycine dans les formes sévères sont les traitements de référence (18) (voir Figure 1.17). Cette antibiothérapie n'est pas recommandée chez les porteurs asymptomatiques. Le métronidazole est administré par voie orale (per os) ou veineuse (IV) à la dose de 500 mg, 3 fois par jour pendant 7 à 14 jours et la vancomycine est administrée per os (jamais par voie IV car elle n'est pas excrétée dans le colon) à la dose de 250 à 500 mg, 4 fois par jour pendant 7 à 14 jours (20). L'utilisation de la vancomycine doit être réservée aux formes sévères pour éviter de sélectionner des entérocoques résistants aux glycopeptides (12). Ces dernières années il est constaté une recrudescence des échecs des traitements d'ICD par métronidazole (7% dans les années 1990 contre 16 à 38% en 2007). Cependant, les ICD étant majoritairement de sévérité modérée, le métronidazole reste la référence pour le traitement de première intention. Le véritable enjeu est de déterminer les facteurs de gravité clinique et/ou prédictifs d'infection sévère qui pourraient orienter le choix du clinicien vers un traitement par vancomycine de première intention (41).

Il n'y a pas de consensus en France concernant le traitement des récives même si une rechute répond bien en théorie au même traitement que l'épisode initial. Aux Etats-Unis, le SHEA préconise un traitement identique à l'épisode initial pour la première récive tandis que les récives suivantes sont traitées par vancomycine à dose décroissante pendant 1 mois et demi à 3 mois (13). Le métronidazole n'est pas utilisé au-delà de la première récive du fait des risques de neurotoxicité (3).

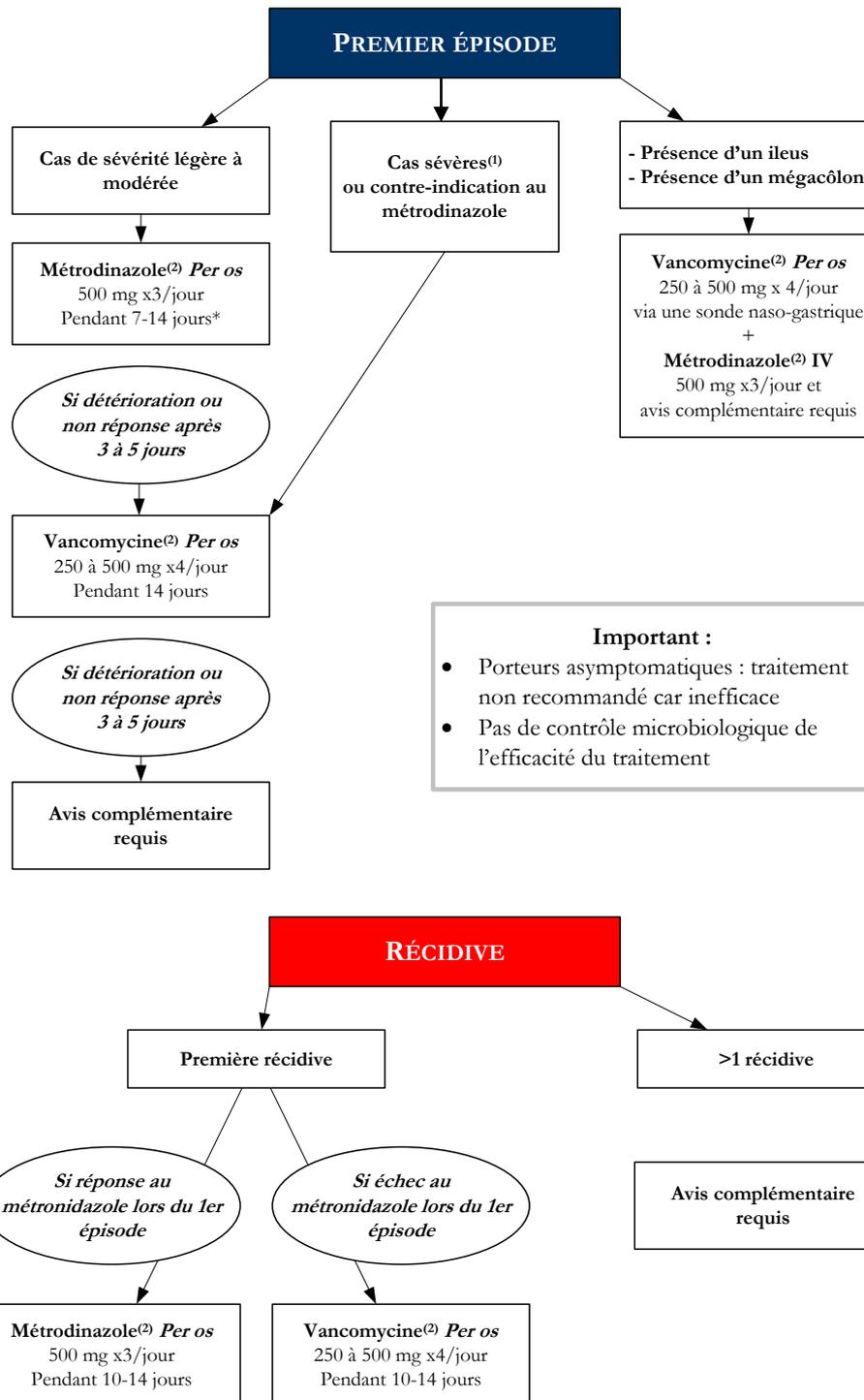


Figure 1.17 Algorithme du traitement des ICD chez l'adulte préconisé par le Haut Conseil de la Santé Publique en 2008 (8)

* L'utilisation prolongée du Métronidazole au-delà de 14 jours n'est pas justifiée.

(1) Eléments à considérer pour déterminer le degré de sévérité : admission dans une unité de réanimation pour traitement de l'infection à *Clostridium difficile* ou de ses complications (par exemple, choc nécessitant le maintien des fonctions vitales) ; indication chirurgicale secondaire à l'infection à *Clostridium difficile* ; hyperleucocytose > 20 000/mm³.

(2) Doses pédiatriques : métronidazole Per os/IV : 30 mg/kg/jour, répartis en 3 prises journalières jusqu'à un maximum de 500 mg/dose ; vancomycine Per os : 40 mg/kg/jour, répartis en 4 prises journalières jusqu'à un maximum de 250 mg/dose.

Dosages sériques de vancomycine requis lors de l'administration orale de cet antibiotique : en cas d'utilisation de forte dose de vancomycine, en présence de facteurs favorisant l'absorption de vancomycine (muqueuse digestive altérée, aspect nécrotique du colon si une coloscopie a été effectuée) surtout si insuffisance rénale associée. Les taux sériques ne doivent pas dépasser ceux obtenus après administration par voie injectable de vancomycine, en raison de la toxicité rénale potentielle de taux élevés.

Depuis 2011, un nouvel antibiotique est apparu dans l'arsenal thérapeutique contre le *Clostridium difficile* : la fidaxomicine connu sous le nom commercial Difclir. Cet antibiotique macrocyclique a l'avantage par rapport à la vancomycine de respecter la flore digestive notamment les *Bacteroides* et les *Clostridium* commensaux (spectre étroit). En outre il entraîne moins de récurrences (-45%) pour une efficacité thérapeutique identique, à la dose de 200mg deux fois par jour (14)(71)(18). Cependant, son coût reste élevé et des études complémentaires sont nécessaires pour documenter son efficacité sur les ICD sévères.

L'antibiothérapie est actuellement le traitement de référence des ICD, le plus efficace et le plus éprouvé. Cependant, elle ne restaure pas l'effet barrière conféré par un microbiote intestinal riche et diversifié, et n'augmente pas la réponse immunitaire de l'hôte. De plus, en cas d'ICD sévère, un iléus paralytique peut empêcher la dose d'antibiotique efficace d'atteindre la totalité de la lumière intestinale. Dans les formes très sévères (perforation du colon, mégacolon toxique, iléus sévère) et/ou en l'absence d'amélioration après 48-72h de traitement antibiotique une colectomie subtotale en urgence avec iléostomie et sigmoïdostomie peut être nécessaire (12). De plus le traitement antibiotique des patients présentant des épisodes d'ICD à répétition pose question : Est-il cohérent de traiter une maladie causée par un antibiotique par un autre antibiotique (41) ? Il n'est pas recommandé d'avoir recours à une antibiothérapie prophylactique (13).

Afin de diminuer la gravité de la maladie et de limiter le risque de récurrence, des alternatives au traitement antibiotique sont en cours d'étude (72) :

- Les probiotiques n'ont pas prouvé leur efficacité ni pour le traitement, ni pour la prévention des récurrences d'ICD (3).
- Les résines et polymères captant les toxines comme le Tolevamer sont efficaces in vitro sur des modèles de hamster mais leurs résultats in vivo sont inférieurs à ceux du traitement antibiotique standard (72).
- L'immunothérapie :
 - La perfusion d'immunoglobulines (gammaglobulines polyclonales et immunoglobuline anti toxine A et B) n'a pas démontré d'efficacité sur l'épisode en cours mais diminuerait le risque de récurrence (8% versus 32% pour les ICD causées par la souche 027, $p=0,06\%$, et 7% versus 38% pour les ICD ayant plus d'une récurrence, $p=0.006\%$). Des études sont encore en cours notamment pour déterminer les doses optimales à administrer.
 - La vaccination est en cours d'étude par différents laboratoires pour évaluer son effet sur la colonisation et sur les rechutes.
- La bactériothérapie par greffe de selle ou transplantation fécale annonce des résultats prometteurs. Elle est plus efficace que la vancomycine pour protéger des rechutes, et affiche 92% d'évolution favorable (18). En transposant l'écosystème fécal issu d'un donneur sain par lavement, lors d'une coloscopie ou par sonde naso-duodénale, on obtient la restauration du microbiote intestinal et de son effet barrière. Cependant il reste à la faire accepter par les patients et les protocoles doivent être évalués afin de minimiser au maximum le risque de transmission d'agents pathogènes entre donneur et receveur (73). Elle serait efficace rapidement et elle est peu coûteuse.

Les traitements ralentisseurs du transit tels que le loperamide doivent être évités car ils peuvent accroître le risque de toxicité colique, les échangeurs de résine ne sont pas non plus recommandés (18).

Les consignes d'hygiène pour le malade et son entourage font parties du traitement des ICD comme de celui de toutes les diarrhées aiguës (25) : hygiène des mains, absence de partage des objets de toilette et des couverts, désinfection des toilettes. De même, une réhydratation par voie orale associée à une alimentation salée permet de compenser les pertes en eau et en sodium provoquées par la maladie. Chez les personnes âgées, le pic de mortalité huit à dix jours après le début de la diarrhée est lié aux accidents de déshydratation (25).

Conclusion:

Le traitement de première intention des ICD est une antibiothérapie orale par metronidazole. La vancomycine est utilisée pour les formes sévères de la maladie, et la fidaxomicine pour les formes récidivantes. Cependant ces traitements ne restaurent pas la richesse du microbiote intestinal. C'est pourquoi la fécalothérapie est une alternative intéressante qui commence à faire ses preuves chez les cas de récurrences à répétition.

1.7 ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE

Les infections à *Clostridium difficile* constituent la première cause de diarrhées infectieuses post-antibiothérapie nosocomiales. Les coûts financiers et humains ont fait du contrôle des ICD un enjeu de santé publique (33). Le coût lié à la prise en charge des ICD et de leurs complications est important : il est estimé à 3 milliards d'euros par an dans l'Union européenne et à 1,1 milliard de dollars par an aux Etats-Unis (19). Les ICD sont responsables de plusieurs centaines de décès par an dans les pays développés (12)(40). *Clostridium difficile* est ainsi la 18^{ème} cause de décès chez les plus des 65 ans (33). Depuis 2005, de nombreux pays ont développé des systèmes de surveillance des ICD et ont développé des recherches sur l'expansion de la souche 027 notamment (46). En France, la surveillance étroite des cas d'ICD par l'institut de veille sanitaire (inVS) permet d'évaluer l'impact des politiques de santé publique : ces dernières années c'est surtout l'apparition d'une nouvelle souche 078 et la recrudescence des cas communautaires qui inquiètent tandis que la situation semble se stabiliser dans les établissements de santé. En raison des rapides modifications de l'épidémiologie des ICD, une surveillance nationale rapprochée est cruciale pour identifier les facteurs de risques d'ICD et anticiper de potentielles épidémies (33).

Afin de contrôler les ICD en France, des recommandations pour la prévention et le contrôle des ICD ont été publiées en mai 2006 par le CTNILS et reprises par la HAS dans un avis du 20 juin 2008 (8). L'effort doit se concentrer sur 3 points :

- Les pratiques de prévention des infections (transmission horizontale) : hygiène des mains, haut niveau d'exigence sur le bionettoyage de l'environnement des patients infectés, isolement géographique en chambre seule et précautions de type contact jusqu'à 72 heures après la diarrhée (41)
- Une politique de l'antibiothérapie raisonnée avec une éducation à la prescription des antibiotiques par les cliniciens
- Une surveillance rapprochée des cas d'ICD sur le plan national et dans les établissements de santé

1.7.1 La prévention de la transmission horizontale des ICD

Un élément essentiel dans la prise en charge des ICD est la rapidité du diagnostic. Les recommandations de l'inVS en 2006 après la recrudescence des cas d'ICD sur le territoire français avaient pour objectif de sensibiliser les cliniciens à ce diagnostic pour maîtriser la diffusion de ce germe dans les établissements de santé. Depuis, au CHU de Nantes, *Clostridium difficile* est systématiquement recherché chez tous les patients hospitalisés depuis plus de 48H et l'alerte est donnée le jour même lorsque la recherche de toxines de *Clostridium difficile* est positive. L'isolement géographique, les mesures de précautions de type « contact » et

un traitement ciblé sont mis en place dès la réception du résultat et permettent de diminuer la durée et l'intensité des diarrhées ainsi que la diffusion de *Clostridium difficile* dans le service.

Les mesures d'isolement et les précautions de type « contact » sont accompagnées d'une information du personnel et des visiteurs. Il s'agit de rappeler à tous le risque de transmission du germe et d'indiquer les précautions à prendre lors des soins et visites du patient infecté. Afin d'éviter la diffusion du germe à d'autres patients, les patients atteints d'ICD sont isolés en chambre seule ou regroupés dans un même secteur (cohorting), leur déplacement vers d'autres services (radiologie par exemple) est limité tout comme le nombre de visites. Les visiteurs et les soignants doivent impérativement se laver les mains par un lavage simple au savon doux suivi d'une friction avec une solution hydroalcoolique, notamment à la sortie de la chambre infectée (74). De plus, le port de gants, de surchaussures et de surblouses est nécessaire dans la chambre (20). Le matériel à usage unique doit être privilégié et éliminé par la filière DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux). Les autres matériels utilisés doivent être dédiés à la chambre (tensiomètre, thermomètre, stéthoscope, etc.). De même, comme les spores résistent à l'alcool, le lavage des surfaces contaminées est spécifique et contient 3 étapes au quotidien : une détergence avec un produit classique puis un rinçage à l'eau suivi d'une désinfection à l'eau de javel ou autres chlorés (dilué au 1/5^{ème}) pendant 10 minutes (10)(16).

Ces mesures peuvent être levées 72 heures après la fin des diarrhées sur prescription médicale. Elles se sont avérées efficaces lors de plusieurs études sur le sujet, montrant une diminution significative de l'incidence des ICD suite à des actions ciblant les mesures d'hygiène et une antibiothérapie raisonnée (75).

Il est important d'éduquer les patients et leurs familles aux mesures de prévention sus-citées afin de les associer à la lutte contre la propagation des ICD et des bactéries multirésistantes aux antibiotiques surtout chez ces patients à risque de récurrences (45)(76).

En cas d'épidémie, le CLIN coordonne une EOH (équipe opérationnelle d'hygiène) et en fonction de la gravité de la situation, organise une cellule de crise afin de mettre en place rapidement une organisation adéquate des services concernés (cohorting, transferts, etc.), les cas seront signalés en externe à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et au CCLIN (CCLIN Ouest pour notre région).

Au Royaume Uni, le moyen mnémotechnique « SIGHT » figure dans l'algorithme de prise en charge des patients ayant une diarrhée inexplicite (voir Figure 1.18). Il permet une réactivité de la mise en place des mesures de prévention, véritable enjeu de la prise en charge (19).

1.7.2 Une politique de l'antibiothérapie raisonnée

Elle cible les antibiotiques à large spectre et les molécules impliqués dans la survenue d'ICD comme la clindamycine, les céphalosporines de 3^{ème} génération ou les fluoroquinolones. Les formations continues des cliniciens ainsi que la mise en place de référents en antibiothérapie participent à une utilisation optimale de l'arsenal antibiotique. Ainsi, plusieurs études ont montré qu'en réduisant les consommations d'antibiotiques à large spectre dans les services, on réduit significativement l'incidence des ICD nosocomiales (2,2 cas à 1,4 cas pour 1000 journées-patients) (77). En France, la Haute Autorité de Santé et l'Agence Nationale de Santé, du Médicament et des produits de santé ont édité des recommandations à ce sujet, mettant en garde notamment contre l'utilisation inappropriée d'antibiotiques à visée préventive odontologique et lors des infections ORL et respiratoires hautes souvent virales (78).

Algorithm for Management of a Patient with Unexplained Diarrhoea Suspected *Clostridium difficile* infection (CDI)

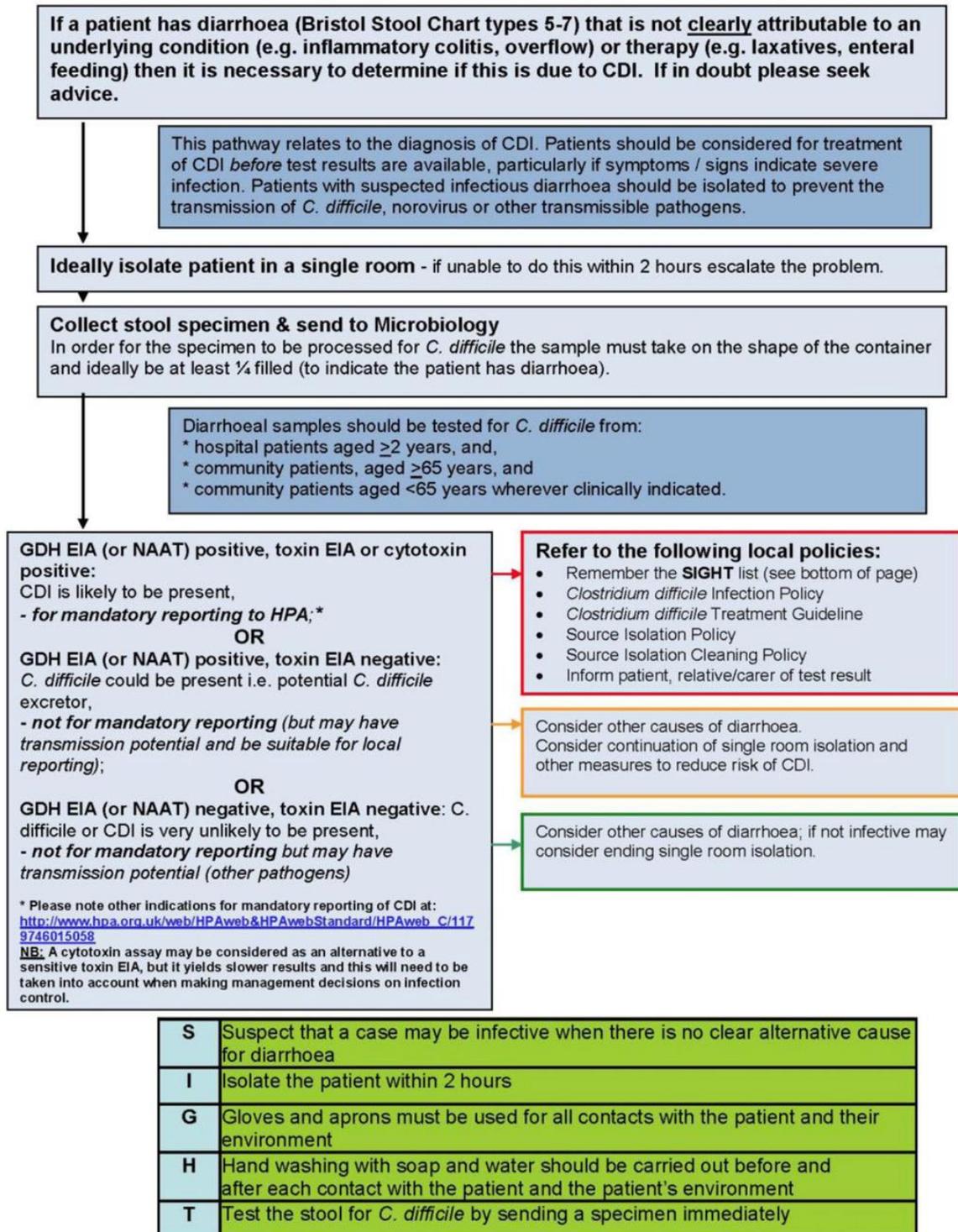


Figure 1.18 : Algorithme pour la prise en charge des patients suspectés d'ICD au Royaume Unis (19).

1.7.3 Une surveillance des ICD

1.7.3.1 *Surveillance nationale*

Depuis les épidémies d'ICD impliquant la souche 027, il est apparu essentiel à de nombreux pays de mettre en place une surveillance rapprochée des cas d'ICD pour prévenir d'autres épidémies majeures. En Europe l'ECDC (European Centre for Disease Control and prevention) a pris conscience de cette nouvelle maladie et entrepris de multiples actions pour informer tous les membres de l'Union européenne (19)(46). Au Royaume Unis, une surveillance des diarrhées chez les personnes de plus de 65 ans existe depuis janvier 2004 et a permis de donner l'alerte : dès 2007 un groupe « *Clostridium difficile* » s'est constitué pour recueillir tous les 6 mois les données publiées par la HPA (Health Protection Agency). Aux Etats-Unis, le CDC (Centers for Disease Control and prevention) incorpore 2 systèmes : le NNSH (National Healthcare Safety Network) et l'EIP (Emerging, Infections Program) qui se complètent (surveillance des ICD hospitalières et ambulatoires) (33).

En France, des recommandations ont été diffusées dès 2006 par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) puis par le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) et le Haut Conseil de la Santé publique. Elles privilégiaient le signalement interne des infections nosocomiales comme méthode d'alerte des cas d'épidémies et des cas sévères. Ce n'est qu'à partir de 2009 qu'une surveillance nationale des ICD a été proposée par l'inVS dans les hôpitaux volontaires afin de recueillir des données sur les types de cas et sur la diffusion de la souche 027 en France. En effet pour mieux connaître les ICD, un monitoring continu de l'incidence et des caractéristiques des ICD (origine, sévérité) est essentiel même en dehors de toute situation épidémique.

Ainsi si les derniers rapports de l'inVS font le point sur la souche 027 qui est contrôlée dans le Nord de la France.(24) Les travaux du CNR ont aussi permis de détecter en France la présence d'un nouveau clone de toxinotype V, PCR-ribotype 078/126. Ce clone est responsable de formes sévères dans une population plus jeune et est plus souvent associé à des formes communautaires que les souches de PCR-ribotype 027. Caractérisé par la présence des gènes codant pour la toxine binaire et par une délétion dans le gène *tcdC* de -39 pb, il a également été signalé dans plusieurs pays d'Europe.

1.7.3.2 *Surveillance dans les établissements de santé*

Depuis 2008, la Haute Autorité de Santé recommande une surveillance active et prospective des cas d'ICD dans les hôpitaux, notamment ceux ayant connu des épidémies d'ICD et dans les services à risque. Au CHU de Nantes, une surveillance microbiologique existait depuis 2006, à celle-ci a été ajoutée une surveillance prospective clinique des types d'ICD dès janvier 2008.

Ainsi, l'incidence des ICD au CHU de Nantes a pu être représentée de 2006 à 2012 : voir Figure 1.19.

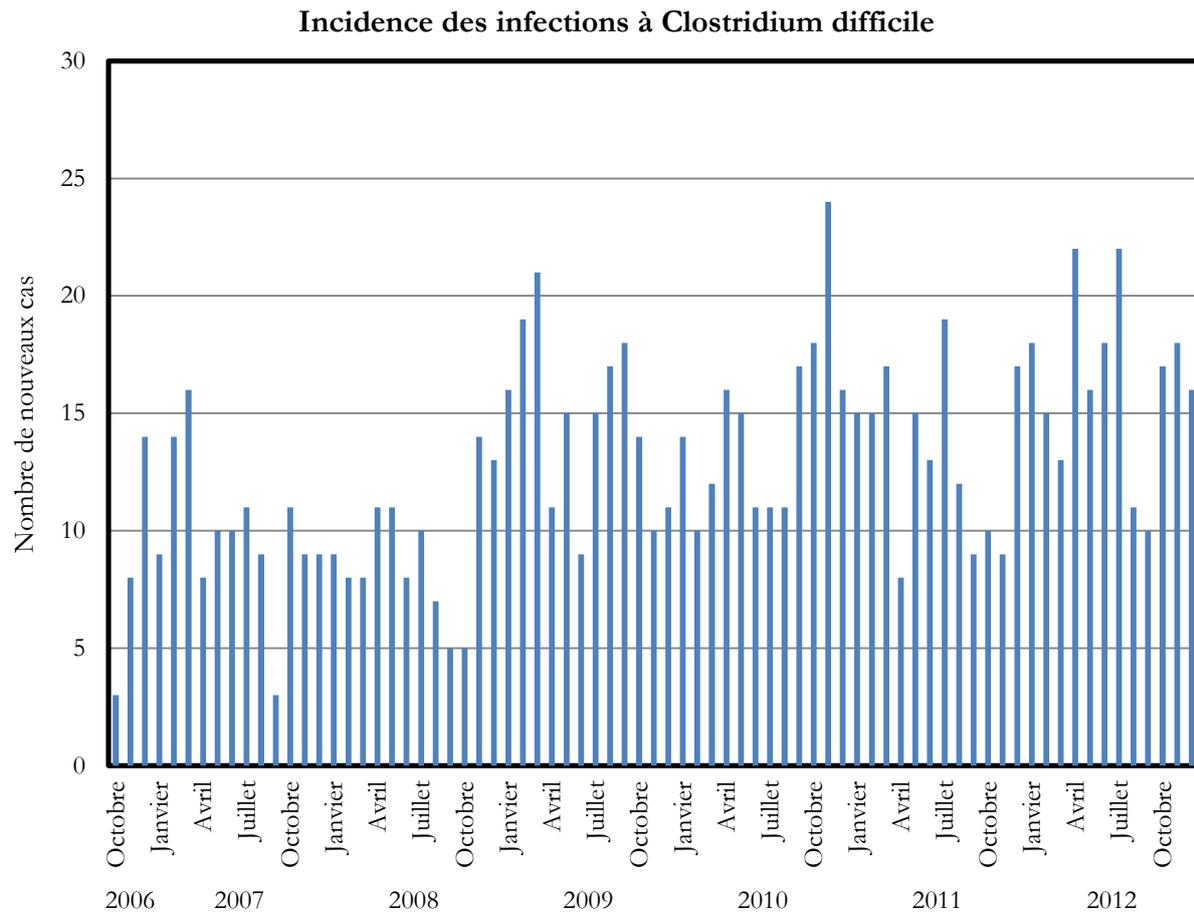


Figure 1.19: Incidence des infections à *Clostridium difficile* toxigène au CHU de Nantes, d'octobre 2006 à décembre 2012

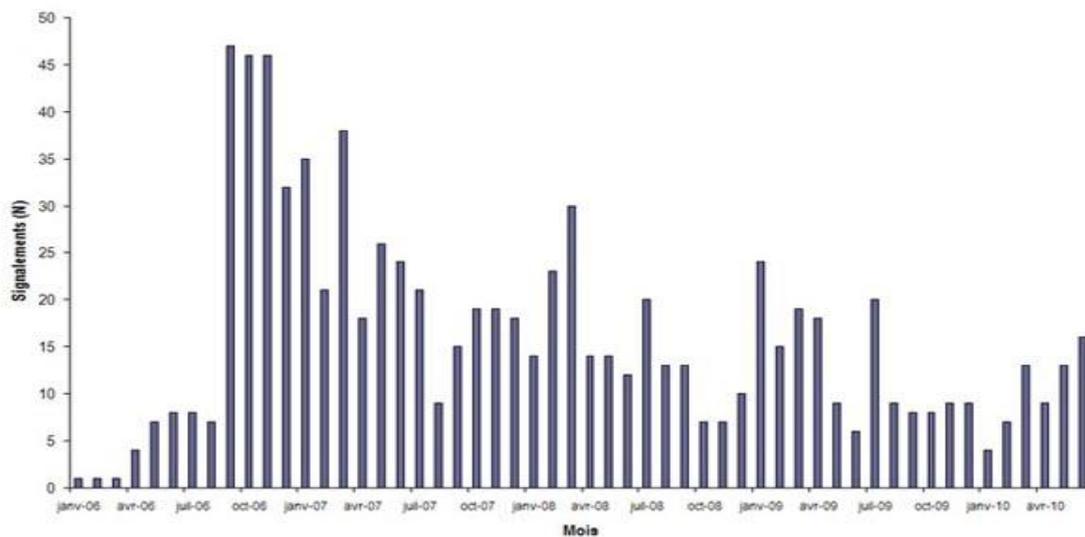


Figure 1.20 : Evolution de la déclaration d'ICD entre janvier 2006 et juin 2010 (d'après les données de l'inVS)

On remarque que contrairement aux signalements d'ICD déclarés à l'inVS (voir Figure 1.20), le nombre de nouveaux cas d'ICD diagnostiqués au CHU entre 2007 et 2012 augmente. Cela peut s'expliquer d'une part, par un meilleur diagnostic microbiologique des ICD, avec des tests utilisés plus performants dont la PCR en temps réel. D'autre part l'inVS ne reçoit que les signalements d'ICD grave ou groupés des établissements de santé : la part de responsabilité de la souche hypervirulente 027 diminuant, il y aurait davantage de cas d'ICD non compliqués ou sporadiques dus à d'autres souches. Enfin, les données de l'inVS reposant sur le volontariat il est possible que ces cas soient sous-évalués. Il est possible également que les mesures de précautions édictées par la HAS en 2008 aient réduit le nombre de cas groupés à signaler sans pour autant diminuer l'incidence des ICD. Ainsi, cette incidence dont l'origine est multifactorielle, augmente au CHU de Nantes mais aussi dans d'autres CHU comme celui de Lyon (79). La comparaison des densités d'incidence des infections à *Clostridium difficile* au CHU de Nantes en 2008 et 2012 illustrée dans la Figure 1.21 corrobore cette augmentation du nombre de cas d'ICD : la densité d'incidence en 2012 est à 2,7 contre 1,4 en 2008, cette différence est statistiquement significative (IC95% [2,6-2,7]). En 2006, l'étude RAISIN montrait à partir des données de 12 établissements de santé volontaires en Pays de Loire, une densité d'incidence des ICD de 0,9 en 2005 puis de 1,1 en 2006 (résultats qui confirment la tendance actuelle constatée de recrudescence des ICD en Pays de Loire) (80).

Taux et densités d'incidence des ICD

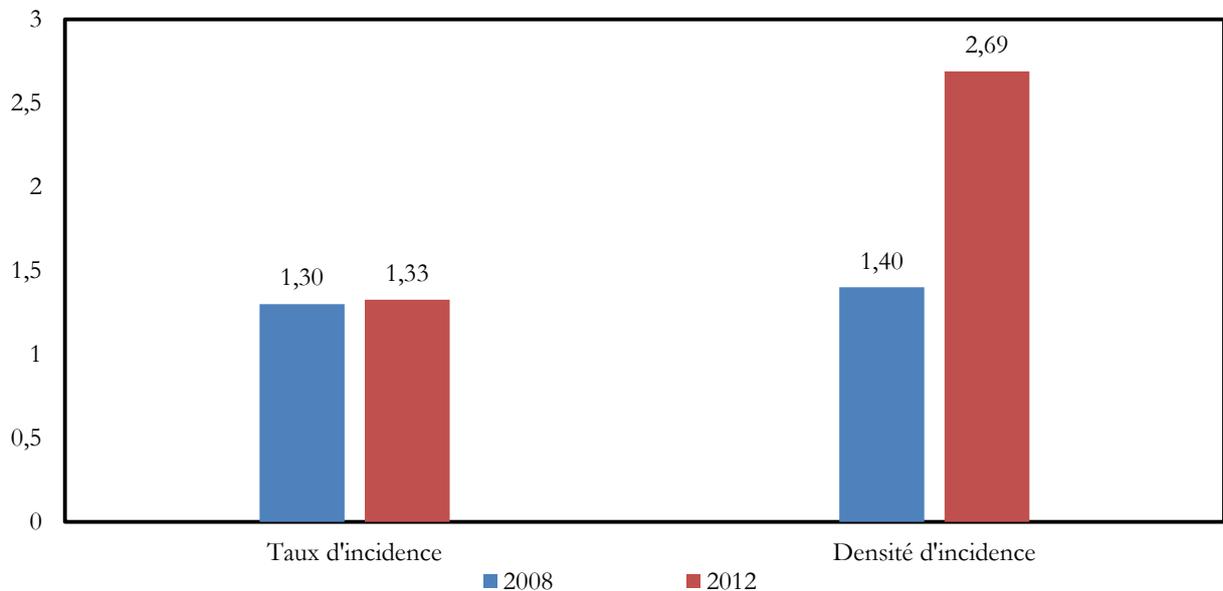


Figure 1.21 : Comparaison des taux et densités d'incidence des infections à *Clostridium difficile* au CHU de Nantes en 2008 et 2012

Définitions :

Taux d'incidence : nombre de nouveaux cas d'ICD observés pour 1 000 admissions.

Densité d'incidence : Taux d'incidence / journées d'hospitalisations (nombre de nouveaux cas pour 10 000 journées d'hospitalisation (JH))

La part d'ICD communautaires parmi les ICD diagnostiquées au CHU est représentée en 2008 et en 2012 (voir Figure 1.22 et Figure 1.23)

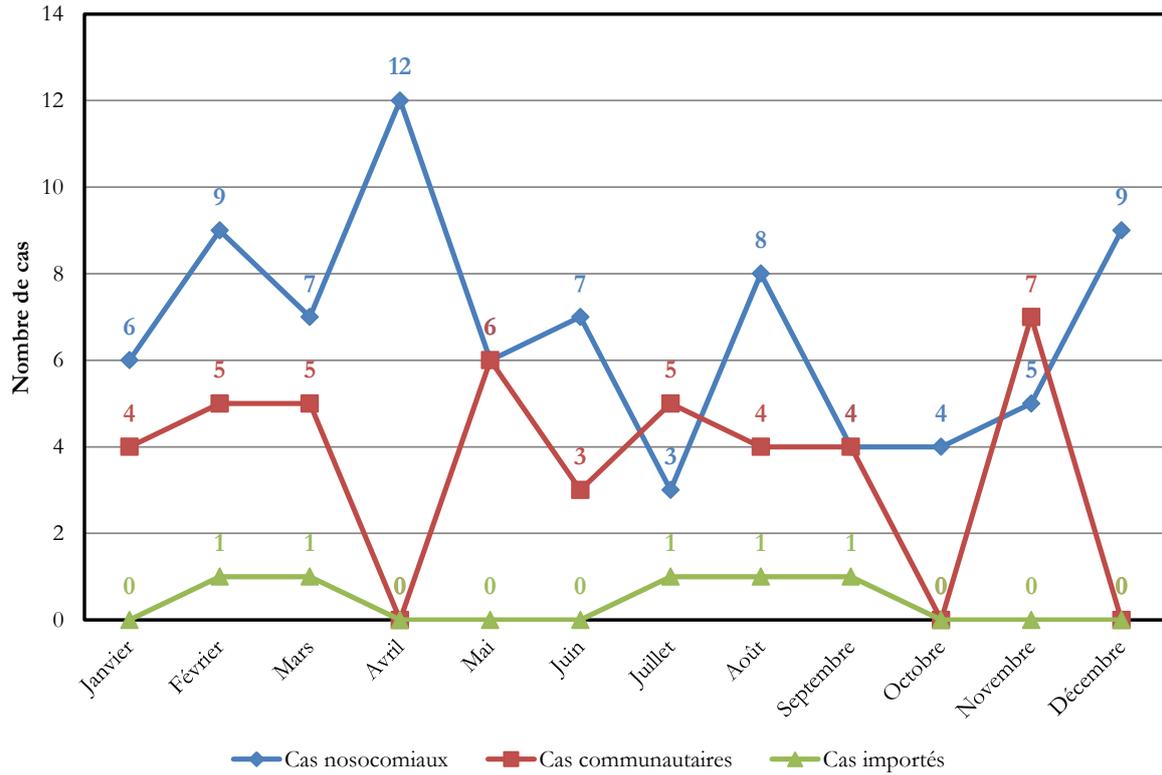


Figure 1.22 : Incidence des infections à *Clostridium difficile* diagnostiquées au CHU de Nantes en fonction de leurs origines au cours de l'année 2008 (81).

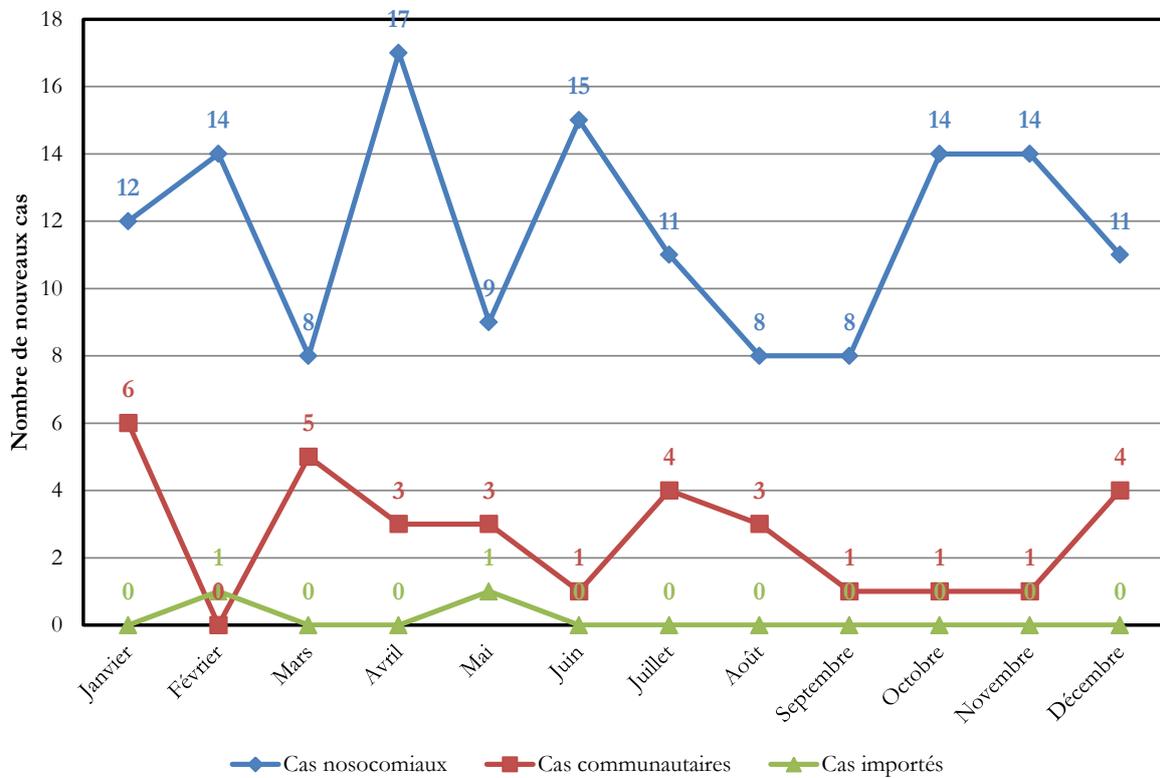


Figure 1.23 : Incidence des infections à *Clostridium difficile* diagnostiquées au CHU de Nantes en fonction de leurs origines au cours de l'année 2012

Les ICD communautaires ont représenté 39,4% des cas en 2008 et 17% des ICD diagnostiquées au CHU de Nantes en 2012. L'inVS constate une recrudescence des cas communautaires sur le territoire, des résultats fluctuant en fonction des années et des territoires.

1.7.3.3 Et en médecine de ville ?

Dans son dernier rapport, l'inVS s'inquiète : « la proportion élevée de cas d'origine communautaire identifiés en court-séjour et l'émergence du PCR-ribotype 078/126 sont toutefois à surveiller et nécessiteraient des études complémentaires plus ciblées. »

En France, il n'y a pas d'infrastructure chargée spécifiquement de surveiller les ICD communautaires comme il en existe aux Etats-Unis par exemple. L'EIP : Emerging Infectious Program est une structure américaine de surveillance épidémiologique qui mène un monitoring continu des ICD dans 10 états du pays. Ainsi tous les résultats de toxines de *Clostridium difficile* positifs en ville et à l'hôpital sont répertoriés et documentés afin de constituer le support à des recherches épidémiologiques.

Pour mieux comprendre cette recrudescence de cas d'ICD communautaires, il serait nécessaire de mettre en place en ambulatoire une meilleure surveillance notamment parmi les populations de sujets âgés, dans les maisons de retraites et les résidences services, incluant les prescriptions d'antibiotiques par exemple. De même, une meilleure connaissance de la prise en charge clinique et des moyens utilisés de prévention des ICD en dehors des établissements de soins aigus permettrait de sensibiliser et former les professionnels de santé aux traitements des ICD (26).

Conclusion:

La morbi-mortalité des ICD est importante, elle représente 10 à 15% des diarrhées post antibiotiques et coûte cher à notre société. Les politiques de santé publique l'ont bien compris et ont développé les axes de préventions, d'antibiothérapie raisonnée et instauré une surveillance des ICD graves ou groupées en établissements de santé (inVS). Ces mesures portent leurs fruits. En France, l'épidémie en établissements de santé liée à la souche 027 a été maîtrisée. La recrudescence des cas communautaires pose cependant un nouveau défi à la communauté scientifique et aux politiques de santé publique en France mais aussi à l'international. En France, nous sommes en retard sur nos voisins anglo-saxons et américains concernant la recherche de facteurs de risque et l'identification de ces ICD en communauté. Comprendre comment cette maladie se propage chez des populations à faible risque permettrait aux politiques de santé publique de développer la prévention des ICD et de réduire ces infections en milieu extra-hospitalier comme à l'hôpital.

CHAPITRE 2

MATERIEL ET METHODE

Depuis 2007, l'inVS observe une diminution progressive du nombre mensuel de signalements d'ICD nosocomiales.

Cependant l'inVS constate aussi une augmentation des cas communautaires ; l'émergence d'une nouvelle souche qui les caractérise est jusqu'alors mal évaluée car les politiques actuelles de surveillance et d'action de santé sont restées ciblées sur les établissements de santé.

2.1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La surveillance des ICD en France repose sur un système d'alerte par les établissements de santé, mais l'état des lieux de la prise en charge des ICD en ville et l'épidémiologie des ICD communautaires est mal évaluée. Or, ce germe est source d'infections croissantes en milieu extra-hospitalier et mériterait d'être évalué parmi des populations considérées comme ayant peu de facteurs de risque. La bibliographie sur le sujet ne s'est étoffée que récemment et reste succincte. De plus, l'offre de soins s'oriente vers des hospitalisations toujours plus courtes avec un relais en hospitalisation à domicile ou en hôpital de jour. Ainsi, on peut s'attendre à dépister davantage de cas d'ICD en ambulatoire (d'origines nosocomiales et communautaires). Les médecins généralistes sont en première ligne pour effectuer cette prise en charge diagnostique et thérapeutique.

2.2 OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette thèse a été de décrire la prise en charge clinique et thérapeutique des cas d'ICD communautaires chez des patients de l'agglomération nantaise au travers d'une étude épidémiologique prospective. Nous avons tenté de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les critères motivant leur prise en charge en hospitalisation ? Quelles sont les mesures de précautions prises en ambulatoire ?
- Quel est le profil des patients infectés en ambulatoire ? Lesquels présentent davantage de complications ?

Parallèlement, une enquête menée auprès de médecins généralistes avait pour objectif d'évaluer les connaissances et les pratiques relatives à la prise en charge des ICD en ambulatoire.

Répondre à ces questions nous a permis de proposer des outils et des axes d'amélioration de la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* par les médecins généralistes de l'agglomération nantaise.

2.3 LIEUX

Afin d'évaluer la prévalence des ICD sur l'agglomération nantaise nous avons mené cette étude à partir des cas diagnostiqués dans un milieu hospitalier : le CHU et dans le milieu communautaire : les laboratoires Bioliance.

L'Hôtel Dieu de Nantes est un centre hospitalo-universitaire de la région Loire Atlantique. Il dispose d'une offre de soins regroupant des soins de courte durée, des soins de suite et de réadaptation, des soins de longue durée, des soins de psychiatrie et de l'hébergement pour personnes âgées. Ainsi il compte 1528 lits de court séjour sur 2632 lits au total. La prise en charge en ambulatoire se développe : elle représente 49,7% des séjours actuellement, dont 25,7% des séjours chirurgicaux. L'objectif affiché est de dépasser 60% de la prise en charge en chirurgie ambulatoire à l'horizon 2020/2025.

Bioliance est un regroupement de laboratoires d'analyse médicale répartis sur 26 sites dans l'agglomération nantaise (voir Figure 2.1).

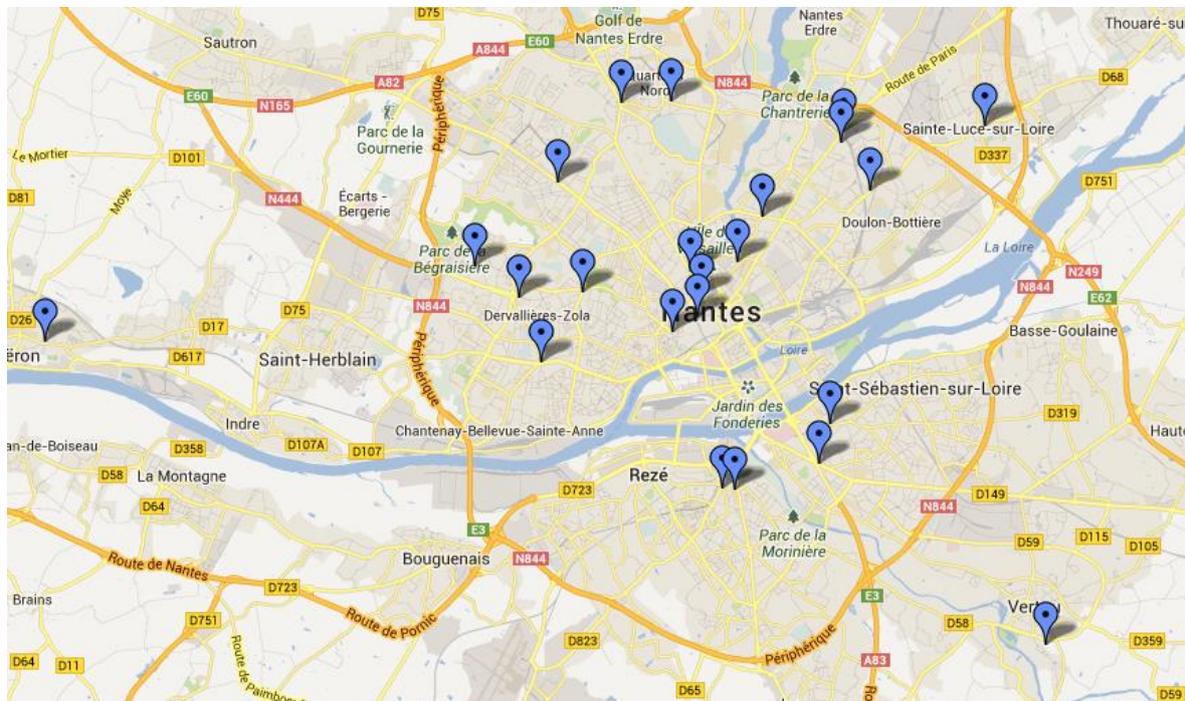


Figure 2.1 : Répartition géographique des différents laboratoires du groupe Bioliance sur l'agglomération nantaise

Cette entreprise a des activités de biologie de ville mais aussi une activité de biologie d'établissements de soins (cliniques et soins de suite) ainsi que de maisons de retraites/ EHPAD (une trentaine au total). Les 31 biologistes co-responsables qui y travaillent disposent d'une organisation technique mutualisée. Le plateau technique automatisé assure localement 98% des analyses et traite 2000 à 2300 dossiers-patient par jour. Des laboratoires en cliniques assurent les urgences dont celui de la Polyclinique de l'Atlantique 24h/24h et 365j/an.

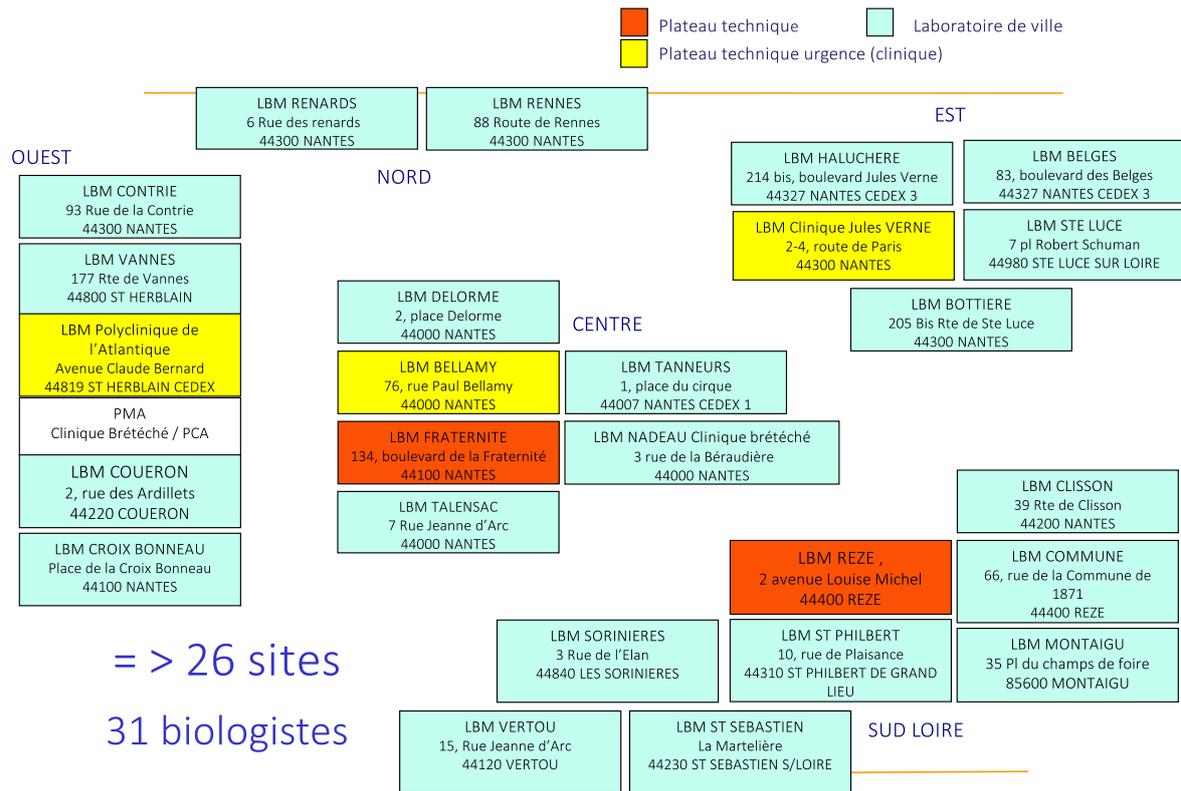


Figure 2.2 : L'organisation de Bioliance

Les autres laboratoires de l'agglomération nantaise ont été contactés ; ils n'ont pas souhaité participer à l'étude. L'Agence Régionale de Santé de Loire Atlantique a déclaré ne pas avoir les données discriminatives sur le nombre d'ICD diagnostiquées sur le territoire nantais, ni ne connaître la part que représentait Bioliance parmi les actes de biologie réalisés sur toute l'agglomération nantaise.

2.4 METHODOLOGIE

2.4.1 Type d'étude

Nous avons mené une étude épidémiologique observationnelle descriptive, de décembre 2013 à juin 2014. Cette période a été retenue car la pression antibiotique liée aux traitements des infections hivernales était susceptible de provoquer une recrudescence des cas d'infections à *Clostridium difficile* (28). Tous les cas d'infections à *Clostridium difficile* communautaires diagnostiqués en ambulatoire (Bioliance) et au CHU (cas diagnostiqués dans les 48 H après l'admission) ont été inclus de façon prospective. Le caractère prospectif de l'étude a permis d'obtenir des données plus précises et plus fiables.

Parallèlement, afin d'évaluer les connaissances et les pratiques des médecins généralistes relatives à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des ICD, un questionnaire a été envoyé par mail à des généralistes de l'agglomération nantaise entre janvier et juin 2014.

2.4.2 Population d'étude

2.4.2.1 Définitions

Ces définitions sont adaptées du guide « RAISIN » et des recommandations européennes (ECDC)

- **Définition d'un cas d'ICD** : présence d'une diarrhée (selle prenant la forme du contenant) ou mégacôlon toxique **ET** confirmation de la présence de toxine de *Clostridium difficile* (A ou B) ou culture de selles positives pour une souche toxigène par le laboratoire (selon les recommandations du CTINILS), **OU** diagnostic de pseudomembranes à la coloscopie, **OU** diagnostic histopathologique de colite à *Clostridium difficile* (avec ou sans diarrhées)
- **Définition d'une récurrence d'une ICD** : réapparition des symptômes après une guérison clinique et moins de 8 semaines après le diagnostic initial.
- **Définition d'un cas d'ICD communautaire** (voir Figure 2.3) : cas d'ICD dont le début des signes survient chez un patient

- admis depuis moins de 48 heures dans l'établissement de santé (ES) en l'absence d'hospitalisation dans les 12 semaines qui précèdent son admission, **OU**
- à domicile, plus de 4 semaines après la sortie de l'ES si il y a un antécédent d'hospitalisation

Remarque : Les cas d'ICD dont les symptômes apparaissent entre 4 et 12 semaines après leur sortie d'un ES sont d'origine inconnue selon le guide RAISIN (voir Figure 2.3). Cependant nous avons fait le choix de ne pas les exclure de notre étude mais de les identifier comme communautaires avec le facteur de risque : « hospitalisation récente ».

- **Définition d'un cas nosocomial** (voir Figure 2.3) : cas d'ICD dont le début des signes survient chez un patient hospitalisé depuis plus de 48 heures, **OU** dans les 4 semaines qui suivent sa sortie de l'ES.

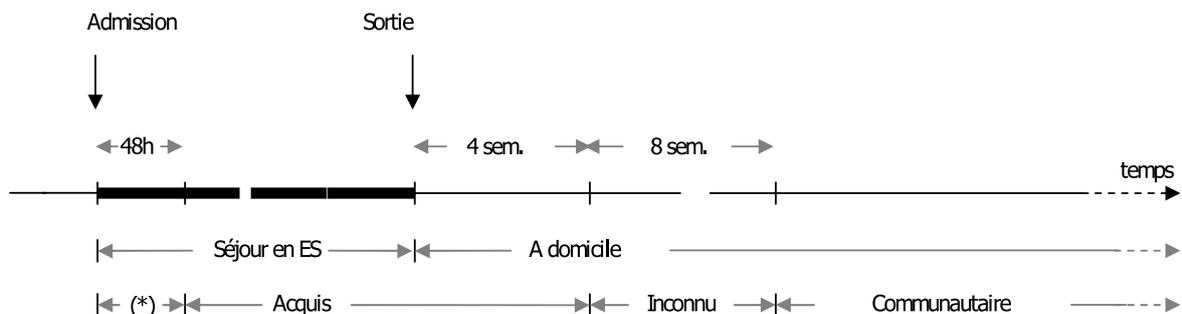


Figure 2.3 : Détermination de l'origine des cas d'ICD.

(*) : communautaire ou nosocomial, selon les antécédents d'hospitalisation du patient. Si nosocomial, peut avoir été acquis dans le même établissement ou importé d'un autre

2.4.2.2 Critères d'inclusion des cas

Dans cette étude, les patients inclus étaient âgés de plus de 2 ans et présentaient les caractéristiques d'une primo-ICD communautaire :

- cas présentant des diarrhées avec recherche de toxines positive pour *Clostridium difficile* (TOX +)
- diarrhées apparues moins de 48 h après l'admission dans un service d'hospitalisation complète du CHU de Nantes et/ou plus de 30 j après une hospitalisation.

Les laboratoires de Bioliance en ambulatoire et le laboratoire du CHU de Nantes signalaient de façon hebdomadaire les cas diagnostiqués pour une inclusion et un recueil prospectif.

2.4.2.3 Critères d'exclusion des cas

Les cas exclus de notre étude épidémiologique descriptive étaient :

- Les patients diagnostiqués après les 48 premières heures de l'admission (cas nosocomiaux),
- Les patients diarrhéiques en ambulatoire ou à l'admission au CHU aux antécédents d'hospitalisation dans les 30 jours précédents (cas nosocomiaux),
- Les patients non diarrhéiques (colonisation),
- Les récurrences d'infections à *Clostridium difficile*.

2.4.2.4 Recueil de données

Le recueil de données s'est fait à partir d'un questionnaire renseigné par téléphone avec l'aide du patient et/ou de son médecin. En ambulatoire et au CHU, le signalement (détection des toxines A et ou B dans les selles de patients diarrhéiques) par le laboratoire nous a permis de contacter le soignant et/ou le patient dans un délai de 7 jours. Les informations recueillies nous ont permis d'inclure les patients âgés de plus de 2 ans, déclarant leur primo-ICD et d'exclure les cas de moins de 2 ans, les cas nosocomiaux (hospitalisation récente datant de moins de 1 mois) et les cas de récurrences.

▪ Les caractéristiques des patients

En dehors des données démographiques (âge, sexe, profession, lieu de résidence), on a recherché les autres facteurs de risque potentiels d'ICD :

- le contexte (contage, voyage récent à l'étranger, repas contaminant potentiel, séjour récent à l'hôpital (moins de 3 mois), coloscopie ou geste chirurgical digestif dans les 3 mois précédents),
- les comorbidités : immunodépression, maladies chroniques de l'intestin, cancer
- une antibiothérapie récente (moins de 3 mois) : laquelle, combien de temps, pour quel motif, à quelle posologie et dans quel délai par rapport aux symptômes.

Les symptômes présentés le jour du prélèvement de selle ont été recueillis par téléphone et à l'aide de l'interrogatoire infirmier dans les laboratoires Bioliance (voir Annexe A). Ces symptômes sont : diarrhée glaireuse/ sanglante, fréquence, durée avant consultation, fièvre, douleurs abdominales, anorexie ou perte de poids, signe de déshydratation, nausées, vomissements, absence de symptômes (dépistage cadre BMR, personnel de restauration ou avant chirurgie).

▪ La conduite diagnostique et thérapeutique

Les données suivantes concernant la conduite diagnostique et thérapeutique ont été recueillies :

- Le traitement initial (précédant le diagnostic d'infection à *Clostridium difficile*) : antalgique, antispasmodique, IPP, ralentisseur du transit type loperamide ou smecta, probiotique, arrêt de l'antibiothérapie, antibiothérapie visant le *Clostridium difficile*, arrêt de travail.
- Les examens complémentaires demandés : coproculture, examen parasitologique des selles, recherche de toxines de *Clostridium difficile*, NFS, ionogramme sanguin, CRP.
- Les résultats de la recherche pour la toxine de *Clostridium difficile*, pour la GDH.
- Le mode de prise en charge : ambulatoire ou hospitalier.
- La stratégie antibiotique prescrite après réception des résultats biologiques : arrêt de l'antibiothérapie, introduction de métronidazole, vancomycine ou fidaxomycine, pour quelle durée.
- Le traitement concomitant associé : antalgique, antispasmodique, IPP, ralentisseur du transit, probiotique, arrêt de travail.
- Les mesures d'hygiène appliquées : aucune ou hygiène des mains au savon et à l'eau puis désinfection à la solution hydro-alcoolique, isolement contact, désinfection des surfaces quotidienne avec solution chlorée.

▪ Après 7 jours de traitement

L'issue de l'épisode après 7 jours de traitement a été documentée :

- ambulatoire ou hospitalier
- asymptomatique ou persistance de diarrhées
- complications : iléus, choc, décès, relai antibiotique effectué.

Les récurrences ont été renseignées lors d'un 3^{ème} appel téléphonique à deux mois minimum de la fin de la prise en charge initiale.

2.4.3 Diagnostic d'ICD

2.4.3.1 Analyse microbiologique

Seules les selles non moulées ont été analysées. Sur chaque prélèvement de selles a été réalisée une coproculture standard recherchant *Campylobacter*, *E. Coli*, *Salmonella* et *Shigella*. Le reste de l'échantillon est conservé entre 2 et 8°C pour être analysé dans les 72 heures. Le diagnostic d'ICD est posé à partir de la mise en évidence des toxines de *C. difficile* par méthode immunoenzymatique.

Au laboratoire Bioliance, le test « C. Diff Quick Chek Complete » permet de détecter simultanément les toxines A et B de *Clostridium difficile* et la GDH (glutamate déshydrogénase) dans les échantillons de selles. Il a l'avantage d'être rapide (30 minutes), précis, flexible et pratique. Ce test a une sensibilité à la toxine de 87,8% et une spécificité de 99,4% par rapport à la cytotoxicité en culture tissulaire ; le taux de détection de la portion de l'antigène du test pour la cytotoxicité en culture tissulaire est égale à 98,7% dans des échantillons positifs. La valeur prédictive négative de ce test pour la portion de toxine est de 98,1% par rapport à la cytotoxicité en culture tissulaire.

En cas de GDH positive et de toxines négatives, le prescripteur est contacté et informé de la nécessité de refaire l'analyse si les symptômes persistent.

Au CHU, la méthode immunoenzymatique est aussi utilisée en première intention pour la recherche de la GDH, comme le montre la figure suivante (voir Figure 2.4). En cas de GDH positive, elle est suivie d'une PCR en temps réel : test GeneXpert qui met en évidence les gènes des toxines de *Clostridium difficile* en 45 minutes: tcdB, tcdC et CDT. Lorsque l'on obtient une GDH positive et des toxines négatives en PCR, le diagnostic est infirmé. Lorsque la combinaison de ces deux tests montre une GDH positive et des toxines positives, le prélèvement est mis en culture et si la présence de *Clostridium difficile* est confirmée 48 heures plus tard, il est congelé à -80 °C pour permettre la réalisation d'un antibiogramme ou l'identification précise de la souche si besoin (en fonction de l'évolution clinique). Ce protocole a l'avantage d'être plus sensible que le test immunoenzymatique seul, tout en donnant une réponse rapide au clinicien (45 minutes) et respecte l'algorithme en 2 voire 3 étapes préconisé par l'ECDC. En revanche son coût peut expliquer qu'il ne soit pas utilisé en pratique courante en laboratoire de ville. Un accord par convention entre laboratoire de ville et laboratoire hospitalier a été suggéré lors des rencontres avec les spécialistes du domaine lors de la préparation de cette thèse.

2.4.4 Enquête auprès des médecins généralistes de Loire Atlantique

Afin d'évaluer l'état des connaissances et les pratiques des médecins généralistes concernant la prise en charge des cas d'infections à *Clostridium difficile*, un questionnaire a été envoyé par mail, à 150 médecins généralistes de l'agglomération nantaise et de Loire Atlantique, en janvier 2014 puis relancé en juin 2014. La première partie du questionnaire permettait d'esquisser le profil du répondeur : mode d'exercice, sexe, âge... La deuxième partie concernait les habitudes de prise en charge des diarrhées, notamment secondaires à *Clostridium difficile*. Ce questionnaire est représenté dans l'annexe D. Il leur a été précisé qu'il n'existait pas de réponses « type » car aucune recommandation ne régit la prise en charge en ville de ces infections contrairement à d'autres pays, où à la prise en charge à l'hôpital.

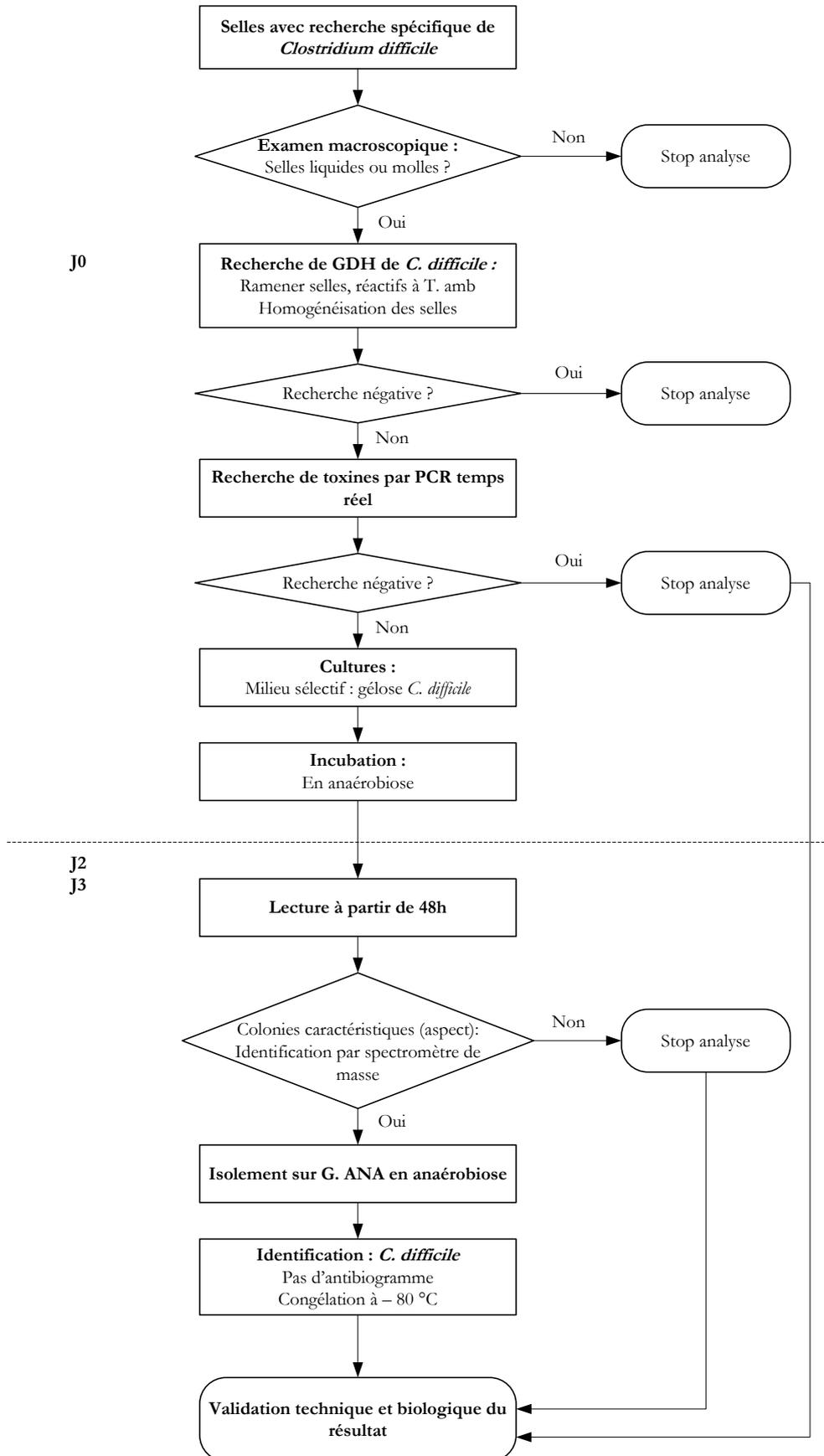


Figure 2.4 : Algorithme du diagnostic microbiologique des ICD au CHU de Nantes

CHAPITRE 3

RESULTATS

3.1 RESULTATS DE L'ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE DE CAS

Cinquante et un cas d'ICD suspectées d'origine communautaires ont été signalés au cours des 7 mois de l'enquête (18 par le laboratoires de ville Bioliance, (1 cas par le laboratoire Bio Loire), 33 par le laboratoire du CHU). Après contact téléphonique avec les soignants responsables (généraliste/médecin du service d'accueil) ou du patient lui-même, 23 cas d'ICD ont été exclus (voir Figure 3.1). Dans les laboratoires de Bioliance, 2 cas GDH+, TOX- (résultats immunoenzymatiques (EIA) : glutamate déshydrogénase positive (GDH+) et toxines négatives (TOX -)) ont été recensés puis exclus. Les cliniciens en charge de ces deux cas ont été contactés par le laboratoire de ville afin de renouveler les prélèvements de selles dans le cas où leurs patients resteraient symptomatiques.

Le questionnaire renseignant l'histoire diagnostique et thérapeutique des cas d'ICD communautaires a été obtenu pour 27 des 28 cas d'ICD restants : onze cas par les laboratoires de ville et seize cas par le laboratoire du CHU (voir annexe D). Les cliniciens en charge de ces deux cas ont été contactés par le laboratoire de ville afin de renouveler les prélèvements de selles dans le cas où leurs patients resteraient symptomatiques.

Ainsi au total 27 cas d'ICD communautaires ont été inclus dans l'étude en 7 mois de recueil, soit une prévalence de 7,7 cas pour 100 000 habitant si l'on considère à 600 000 habitants la population de l'agglomération nantaise.

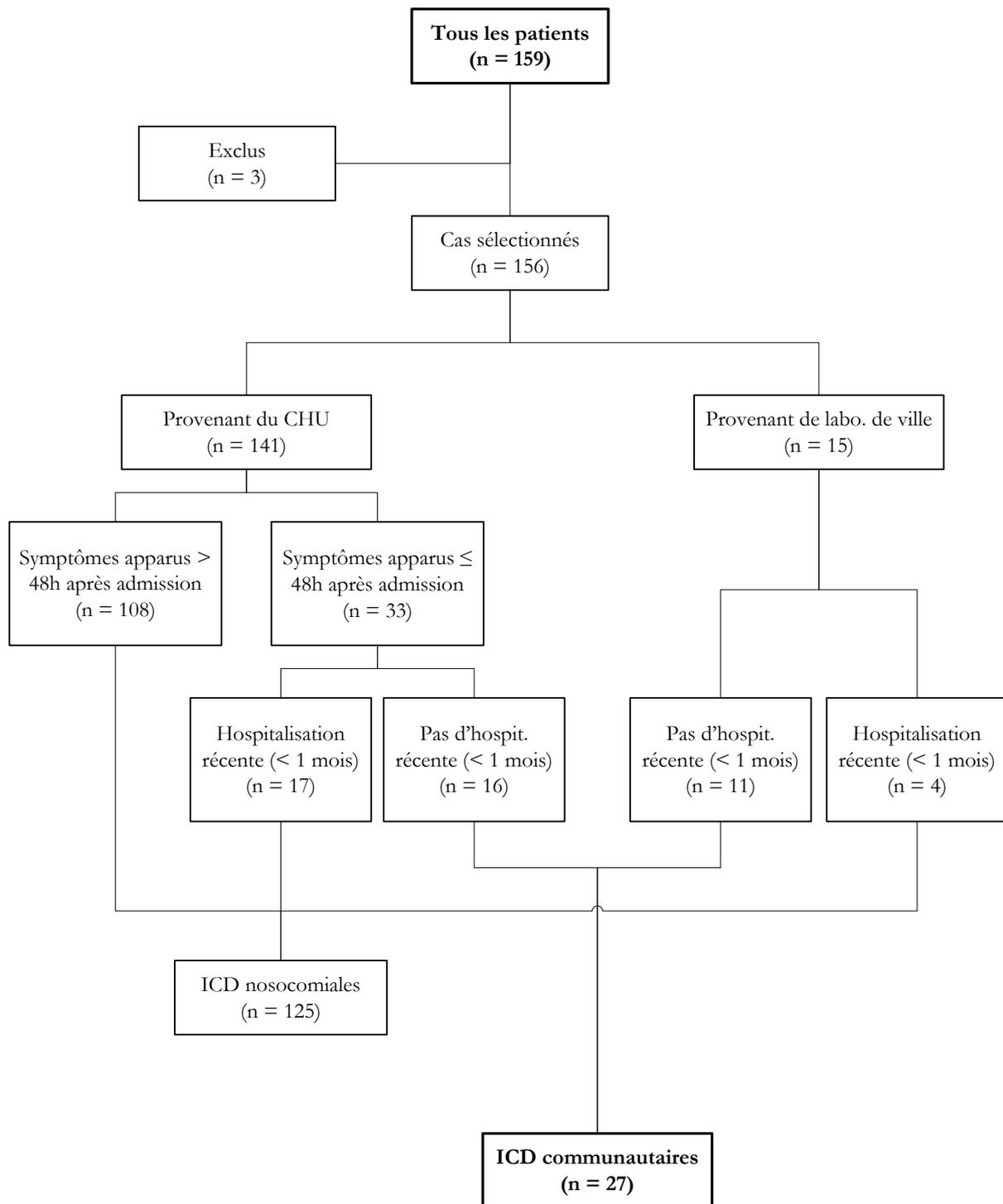


Figure 3.1 : Diagramme de flux de l'étude

3 cas ont été exclus : 1 non répondeur, 2 avaient des résultats toxines négatives, GDH positives (Bioliance)

3.1.1 Présentation clinique et prise en charge thérapeutique

Tableau 3.1: Tableau clinique et caractéristiques de la prise en charge.

Caractéristiques	[Nbre]	[%]
Délai de prise en charge		
Moins de deux jours	2	7,4
Plus de deux jours	7	25,9
Plus de cinq jours	8	29,6
Plus de dix jours	10	37,0
Symptômes		
Diarrhées glaireuses	27	100,0
Diarrhées sanglante	9	33,3
Fièvre	9	33,3
Douleurs abdominales	18	66,7
Signes de déshydratation	6	22,2
Perte de poids	4	14,8
Lieu du traitement		
À domicile	15	55,6
Traitement à l'hôpital	12	44,4
Antibiotique		
Métronidazole	22	81,5
Vancomycine	3	11,1
Fidaxomicine	1	3,7
Traitement symptomatique		
Ralentisseur du transit	6	22,2
IPP	3	11,1
Traitement Ultralevures	6	22,2

Les caractéristiques de la prise en charge thérapeutique des ICD communautaires de l'étude sont représentées dans le Tableau 3.1.

Pour la majorité des cas, le délai de prise en charge (recherche de toxine de *Clostridium difficile* positive chez des patients diarrhéiques) était de plus de 5 jours : entre 5 et 10 jours (8 cas, 29,6%), plus de dix jours (10 cas, 37%). Tous présentaient une diarrhée glaireuse, sanglante chez 9 cas, fébrile chez 9 cas, associée à des douleurs abdominales pour 18 cas, à des signes de déshydratation chez 6 cas et une perte de poids chez 4 cas. Quinze malades ont été traités pour leur ICD à domicile (55%) et douze l'ont été à l'hôpital (45%). Tous les cas diagnostiqués en ville ont été traités en ville tandis que 4 cas sur les 16 diagnostiqués au CHU ont été orientés en médecine ambulatoire pour être traités. La grande majorité des patients (22 cas sur 27) a reçu du métronidazole 500 mg, 3 fois par jour per os pendant 10 jours comme le préconisent les recommandations actuelles. Trois patients ont reçu de la vancomycine 2 g par jour per os pendant 10 jours et 1 patient a reçu d'emblée de la fidaxomicine : le contexte clinique chez ces 4 patients était sévère (choc septique en contexte d'aplasie fébrile post chimiothérapie, coinfection VIH et sinusite active, insuffisance rénale terminale, âge très élevé). Une patiente âgée de 95 ans est décédée aux urgences, avant que le traitement antibiotique n'ait pu être instauré : la cause du décès (arrêt cardio-respiratoire sur choc hypovolémique) a été déclarée imputable à une infection sévère à *Clostridium difficile* par le médecin

responsable. Le délai de prise en charge ne semble pas en cause puisque la patiente a été hospitalisée moins de 48 heures après le début de ses symptômes (diarrhée glairo-sanglante avec vomissements). Les traitements ralentisseurs du transit type smecta et loperamide ont été prescrits chez 6 patients (22%), l'ultralevure a été utilisée chez 6 patients (22%) et 3 patients (11%) ont pris des inhibiteurs de la pompe à proton type esomeprazole pour traiter leurs symptômes. Les mesures de précaution (isolement contact, bionettoyage à l'eau de javel diluée, rappel des consignes du lavage soigneux des mains à l'eau et au savon) ont été conformes pour 16 patients (12 au CHU et 4 en ambulatoire).

3.1.2 Caractéristiques des patients

Tableau 3.2: Démographie et caractéristiques des 27 cas d'ICD communautaires de l'étude.

Caractéristiques	[Nbre]	[%]
Sexe masculin		
Masculin	12	44,4
Féminin	15	55,6
Lieu de résidence : domicile individuel		
Domicile individuel	26	96,3
EHPAD	1	3,7
Exposition antérieure (3 mois) à des antibiotiques	26	96,3
Pénicilline (dont amox. + ac. Clavulanique)	17	65,4
Céphalosporine	2	7,7
Fluoroquinolone	4	15,4
Macrolides	1	3,8
Clindamycine	1	3,8
Métronidazole	2	7,7
Vancomycine	1	3,8
Sulfamide	1	3,8
Synergistine	4	15,4
Lieu du diagnostic		
Diagnostic de l'ICD en ambulatoire	11	40,7
Diagnostic de l'ICD à l'hôpital	16	59,3
Causes de l'exposition à une antibiothérapie		
Infection ORL	7	25,9
Infection pulmonaire	4	14,8
Infection urinaire	4	14,8
Infection digestive	3	11,1
Infection cutanée	4	14,8
Traitement préventif	2	7,4
Autres	2	7,4
Autres facteurs de risques		
Age sup. à 65 ans	12	44,4
Immunodépression	3	11,1
Cancer	3	11,1
Hospitalisation récente (moins de 3 mois)	2	7,4
Coloscopie récente	3	11,1

Parmi les 12 patients hospitalisés, 8 cas (66%) avaient plus de 65 ans.

55% des cas (quinze des 27 patients inclus) étaient âgés de moins de 65 ans. Ainsi l'âge moyen de notre population d'étude était de 59 ans. L'âge moyen des cas diagnostiqués au CHU (69 ans) était plus élevé que celui des cas diagnostiqués en ville (44 ans) (voir Figure 3.2).

Le plus jeune cas concernait un enfant de 9 ans traité par amoxicilline pendant 7 jours pour un ongle incarné. C'est son médecin traitant qui a diagnostiqué l'ICD et instauré le traitement. Une antibiothérapie par métronidazole 10 jours a permis une résolution des symptômes au domicile.

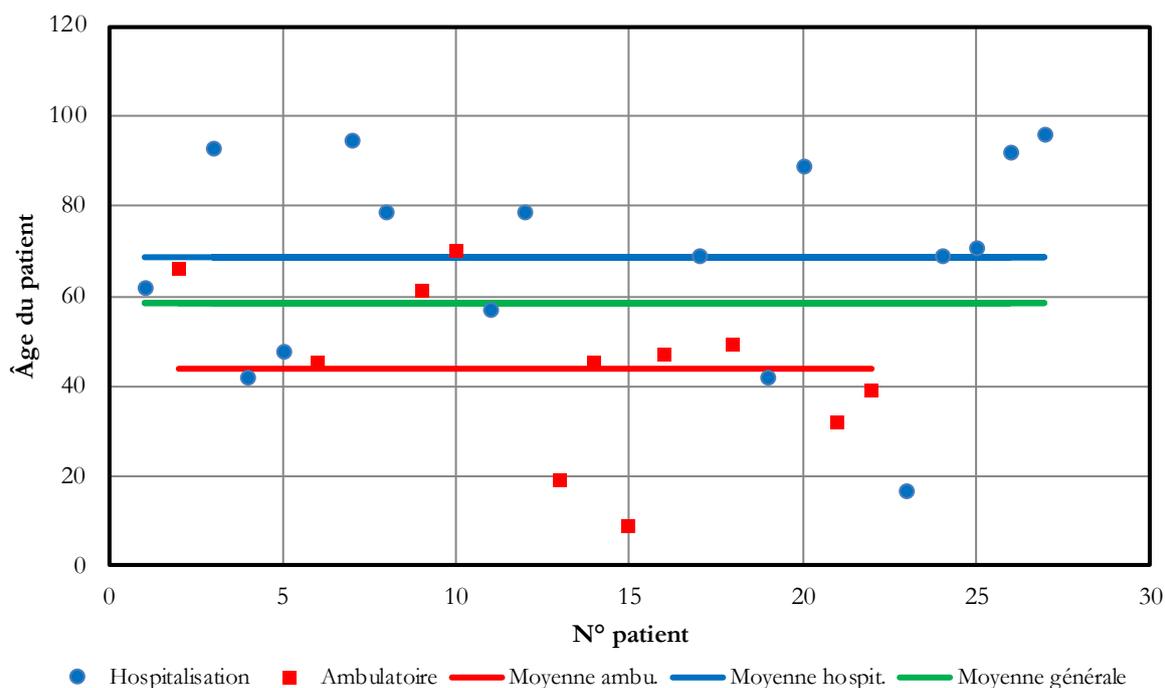


Figure 3.2 : Moyennes d'âge des patients en fonction de l'origine du diagnostic

56% des patients étaient des femmes. La grande majorité des cas ne vivait pas en milieu collectif (seul 1 cas sur les 27 vit en EHPAD) (voir Figure 3.3).

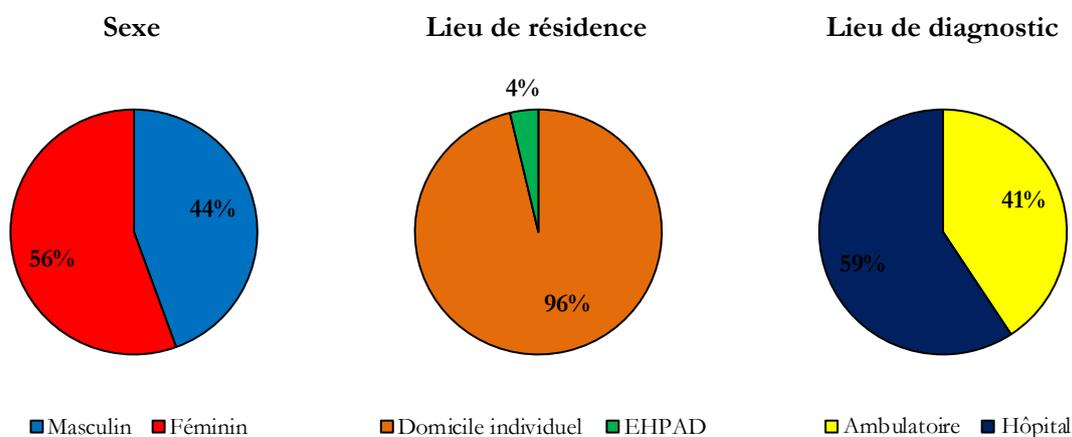


Figure 3.3 : De gauche à droite : sexe, lieu de résidence et lieu de diagnostic des 27 cas de l'étude

Ils ont pour la plupart reçu un traitement antibiotique dans les mois précédents le diagnostic d'ICD (26 cas sur 27) (voir Figure 3.4). Les pénicillines dont l'amoxicilline-acide clavulanique étaient les antibiotiques les plus prescrits (17 cas sur 27, 68%) (voir Figure 3.4), devant les fluoroquinolones (4 cas) et les synergistines (4 cas) pour des causes infectieuses ORL et pulmonaires essentiellement (2 infections dentaires, 2 bronchites, 1 pharyngite, 1 otite, 3 sinusites, 1 pneumopathie) puis des causes urinaires et cutanées (3 cystites, 3 plaies cutanées infectées, un ongle incarné infecté). Une antibiothérapie était instaurée moins souvent dans un but préventif (post hémorroïdectomie (1 cas), après une piqure de tique (1 cas) ou lors d'une fièvre indéterminée chez un patient cancéreux (2 cas)). Un cas a eu lieu après une polyantibiothérapie prolongée de 3 mois sur infection de matériel d'ostéosynthèse du rachis. Un autre patient a reçu du métronidazole pour une pathologie gastrique d'origine indéterminée (voir Figure 3.5).

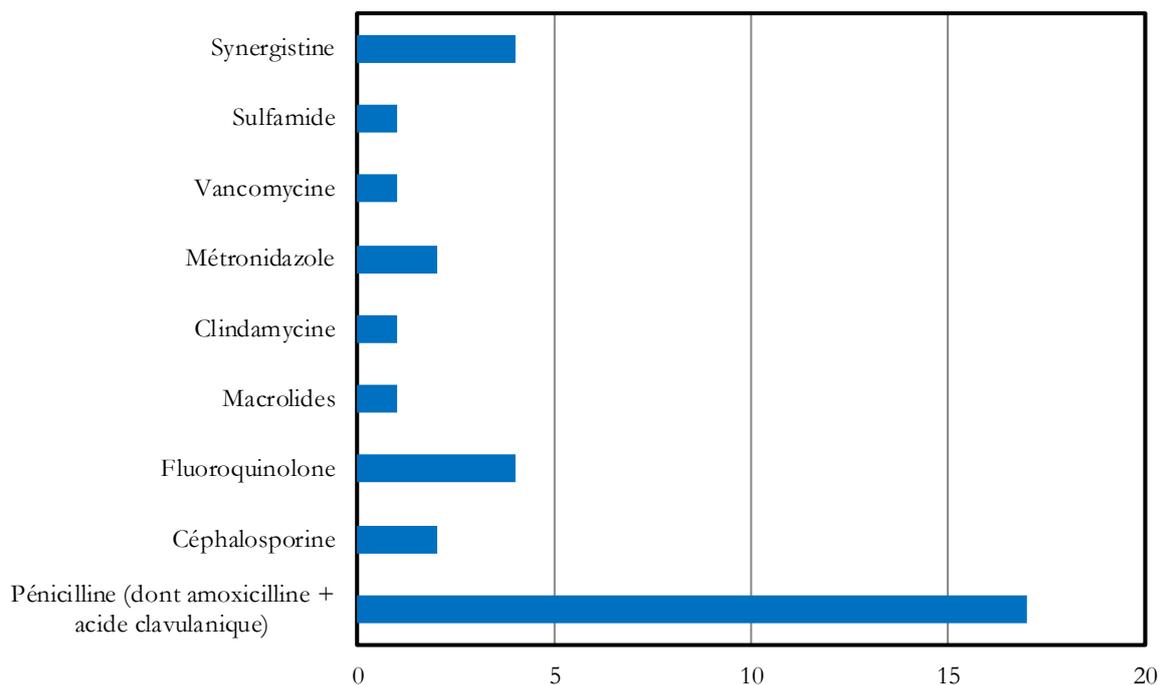


Figure 3.4: Nombre de patients traités en fonction de chaque type d'antibiotique dans les 3 mois précédant le diagnostic d'ICD

Le délai entre la première prise antibiotique et le début des symptômes d'ICD a pu être recensé chez 15 des 25 patients ayant été exposés à une antibiothérapie préalable : il s'étendait de moins de 48 heures à 4 semaines après arrêt de l'antibiotique. Plus de la moitié des cas renseignés ont déclaré leurs symptômes entre 2 et 5 jours après le début de l'antibiothérapie (9 des 15 cas renseignés).

Les autres facteurs de risque présents étaient l'âge élevé (12 cas ont plus de 65 ans), les antécédents de cancer (3 cas) et d'immunodépression (3 cas), l'antécédent de geste invasif digestif récent de moins de 3 mois (3 cas) (coloscopie récente de moins de 3 mois, hémorroïdectomie, gastrostomie d'alimentation), l'antécédent d'hospitalisation de moins de 3 mois (2 cas). La notion de contagé avec une personne présentant des diarrhées n'a été retrouvée chez aucun des cas. Onze cas ne présentaient que le facteur antibiotique comme facteur de risque d'ICD. Tous les cas présentaient au moins un des facteurs de risque sus-cités (concernant les 2 cas non exposés aux antibiotiques : l'un était porteur d'une gastrostomie d'alimentation dans le cadre d'une infirmité motrice cérébrale avec tétraparésie spastique et l'autre avait plus de 65 ans).

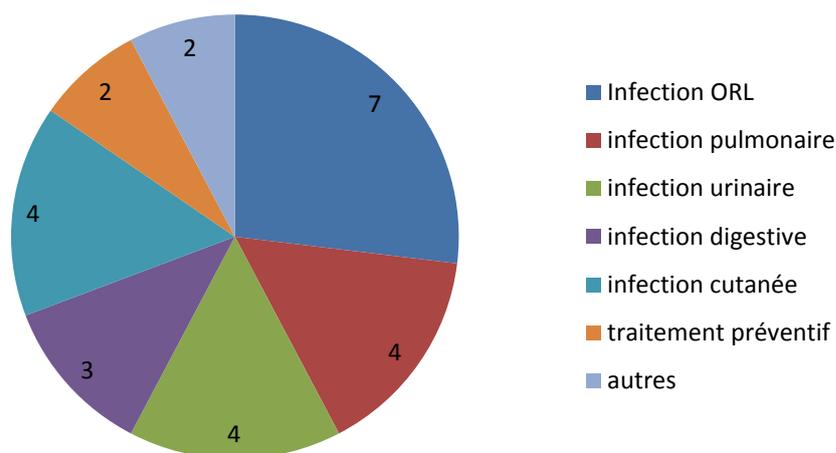


Figure 3.5 : Nombre de cas pour chaque motif d'exposition antibiotique avant le diagnostic d'ICD

3.1.3 Evolution

Tableau 3.3: Évolution de la maladie

Évolution de la maladie	[Nbre]	[%]
Guérison	23	85,2
Échec / complication	3	11,1
Décès	5	18,5
Perdu de vue	1	3,7
Récidives	3	11,1

L'évolution de la maladie est représentée dans le Tableau 3.3.

Au 7^{ème} jour du début de la prise en charge antibiotique, 23 patients étaient guéris cliniquement, 1 a été perdu de vue, 3 patients ont présenté des complications (voir Figure 3.6) :

- Une femme de 95 ans est décédée aux urgences moins de 48 heures après son admission suite à un choc hypovolémique sur diarrhées hémorragiques à *Clostridium difficile*.
- Un homme de 93 ans ne répondait pas au traitement par métronidazole, un relais par vancomycine 250 mg, 4 fois par jour pendant 4 jours puis par fidaxomycine 1cp, 2 fois par jour pendant 10 jours a permis une guérison clinique et un retour à domicile. Le patient est décédé 2 mois plus tard d'une cause non attribuable à *Clostridium difficile*.
- Une femme de 79 ans qui présentait une leucémie aigue myéloïde réfractaire et une pneumopathie concomitante à son ICD, traitée par tazocilline et métronidazole n'a pas répondu au traitement par métronidazole et est décédée à J15 des complications de sa pneumopathie et de son ICD en contexte d'immunodépression.

On recensait 3 cas de récurrence sous métronidazole (14% des cas survivants) :

- Le premier cas est apparu chez une femme de 48 ans, diagnostiquée au CHU suite à des diarrhées sous Augmentin après un changement de sonde urétérale dans un contexte de greffe rénale ancienne. La récurrence est survenue au domicile au 45^{ème} jour après la fin du traitement de première intention par métronidazole. Les diarrhées (3 récurrences en 1 mois et demi) se sont résolues grâce au traitement par fidaxomyline 10 jours à l'hôpital.
- Le deuxième cas est survenu chez une femme de 69 ans dans les suites d'une polyantibiothérapie à large spectre prolongée (3 mois de Dalacine et Bactrim) pour infection de matériel d'arthrodèse du rachis. Elle a présenté 5 épisodes de récurrence en moins de 4 mois dont un épisode a nécessité son admission en service de réanimation au CHU. Ils ont été traités par vancomycine ou fidaxomyline. Finalement, une transplantation fécale a été réalisée avec succès sans récurrence.
- Le troisième cas est apparu chez un jeune homme de 17 ans polyhandicapé, porteur d'une sonde naso-gastrique d'alimentation et présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). La première récurrence est apparue 1 mois après la fin du traitement initial au CHU : il a été traité par fidaxomyline. Puis une deuxième récurrence est survenue à 10 jours d'intervalle, toujours traitée par fidaxomyline. Ce deuxième épisode diarrhéique persistant, un échec est constaté au 21^{ème} jour. Une transplantation fécale a été réalisée avec résolution persistante des symptômes diarrhéiques.

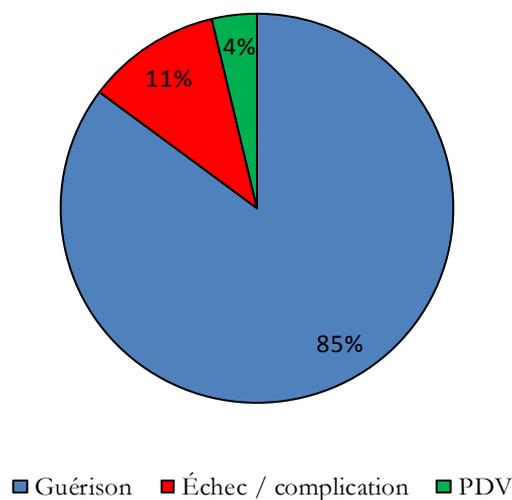


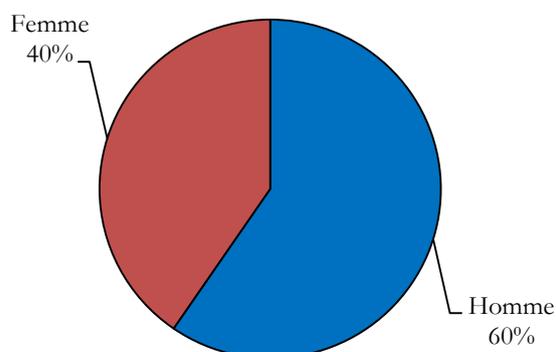
Figure 3.6 : Évolution des cas de primo-ICD communautaires

3.2 RESULTATS DU QUESTIONNAIRE SUR L'ETAT DES CONNAISSANCES DES MEDECINS GENERALISTES

Le profil des médecins généralistes répondeurs est illustré par les figures suivantes (voir Figure 3.7). 47 médecins généralistes de l'agglomération nantaise ont répondu au questionnaire (28 hommes (60%), et 19 femmes (40%)). 23% d'entre eux avaient moins de 40 ans (11 cas), 21% avaient entre 40 et 49 ans (10 cas), 40% avaient entre 50 et 59 ans (19 cas) et 15% avaient plus de 60 ans (7 cas). 49% de ces praticiens exerçaient en ville (23 cas), 32% en milieu semi-rural (15 cas) et 19% en milieu rural (9 cas). La majorité exerçaient en cabinet de groupe (81%, 38 cas), les autres exerçant en cabinet seul (15%, 7 cas) ou en maison médicale (4%, 2 cas).

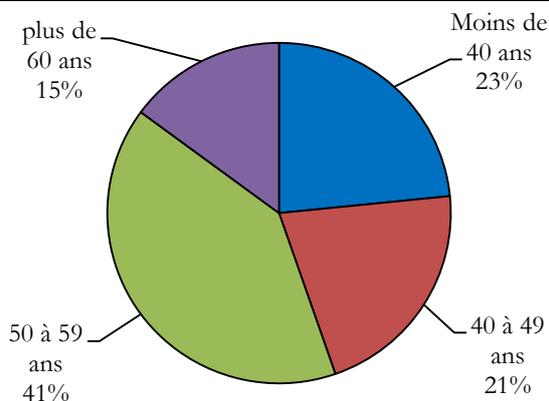
Figure 3.7 : Profil des médecins généralistes répondeurs

Sexe



	n	%
Homme	28	59,6
Femme	19	40,4

Age du médecin



	n	%
Moins de 40 ans	11	23,4
40 à 49 ans	10	21,3
50 à 59 ans	19	40,4
plus de 60 ans	7	14,9

Lieu de pratique

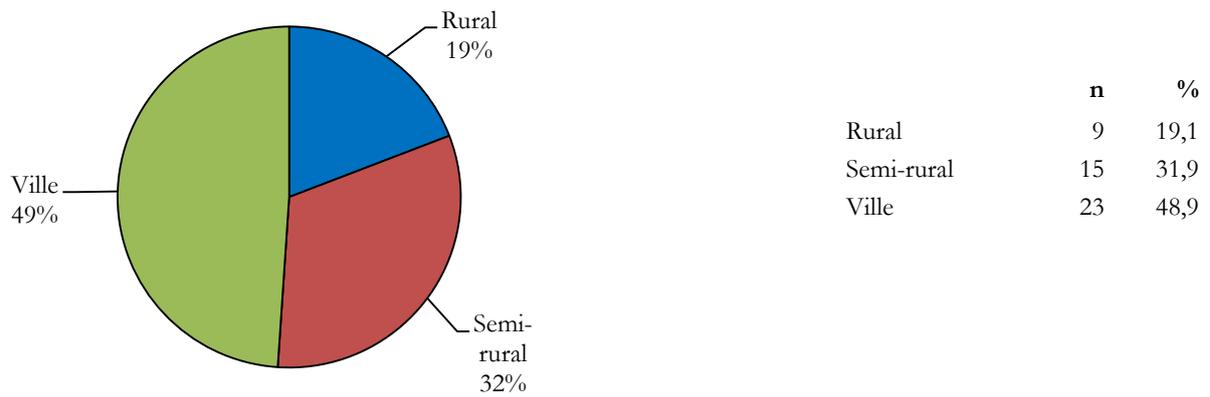
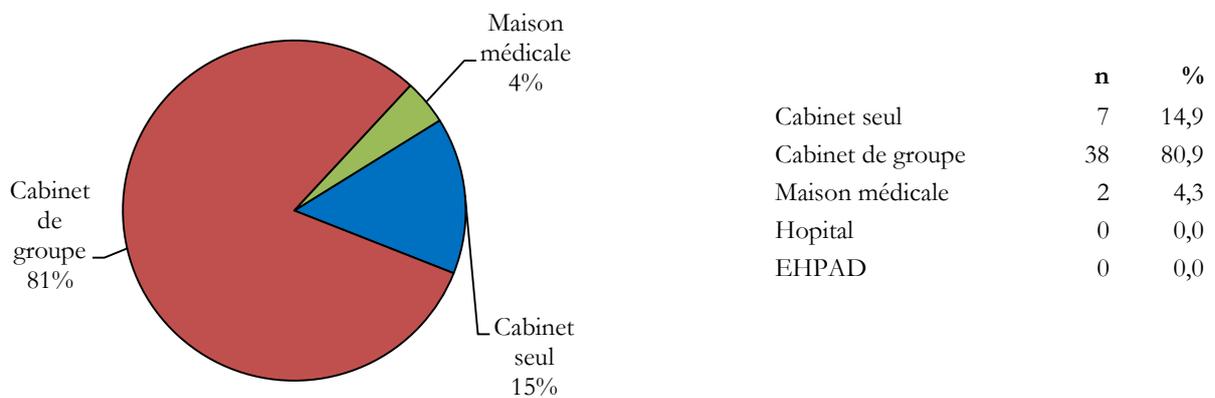


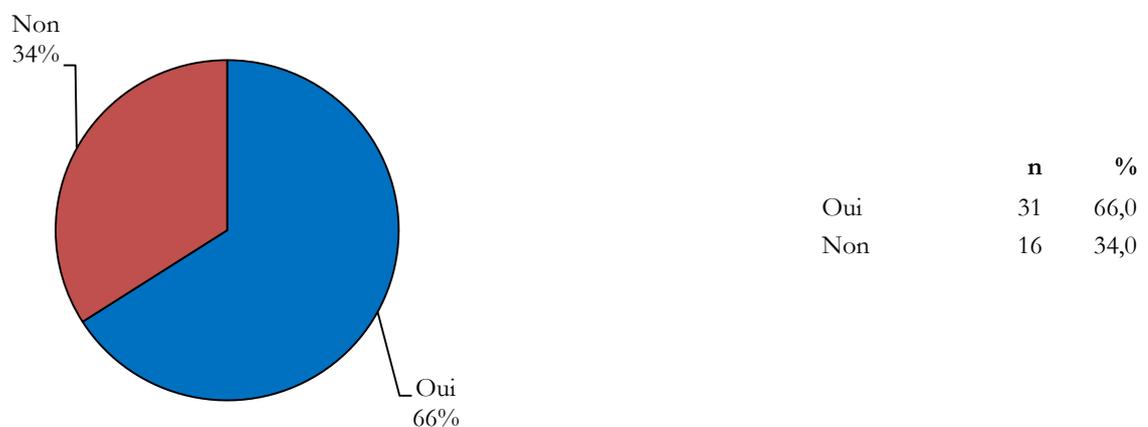
Figure 3.8 bis : Profil des médecins généralistes répondants

Mode d'exercice



Parmi les médecins, 31 (66%) ont déjà été confrontés à une ICD chez leur patientèle (voir Tableau 3.4).

Tableau 3.4

Avez-vous déjà eu des patients présentant une diarrhée à *Clostridium difficile* ?

3.2.1 Prise en charge diagnostique des ICD par le médecin généraliste

Les critères motivant les médecins généralistes interrogés à prescrire une recherche de toxine de *Clostridium difficile* dans les selles de leurs patients présentant une diarrhée aiguë étaient : une antibiothérapie récente ou concomitante (89%, n=41/47), un terrain à risque (hospitalisation récente, âge supérieur à 60 ans, antécédent de colite à *Clostridium difficile*) (65%, n=30/47). 26 d'entre eux déclaraient la prescrire lors d'une diarrhée hémorragique, en même temps que la coproculture. Seuls 10 généralistes déclaraient la prescrire en cas de fièvre associée et 6, en cas de coprocultures négatives. Aucun médecin généraliste déclarait réaliser la recherche de toxine de *Clostridium difficile* d'emblée (voir Tableau 3.5).

Tableau 3.5

Selon quels critères prescriveriez-vous une recherche de toxine de *Clostridium difficile* chez un patient présentant une diarrhée aiguë ?

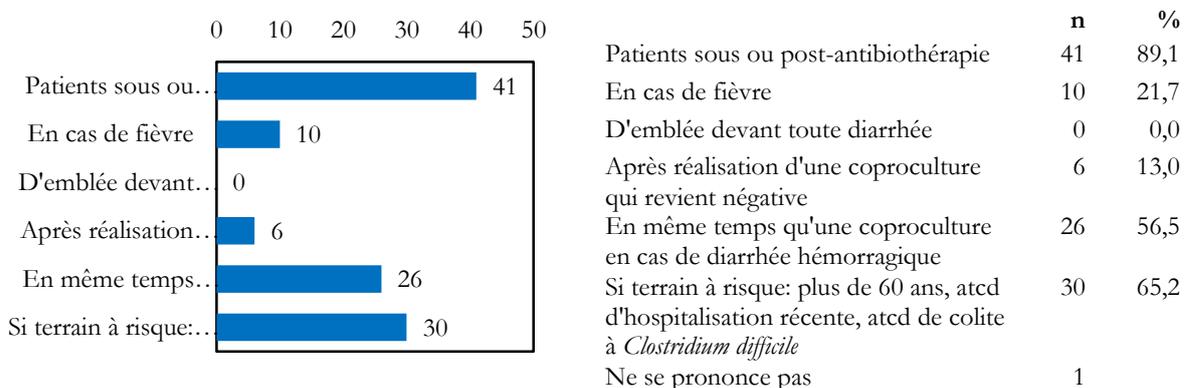
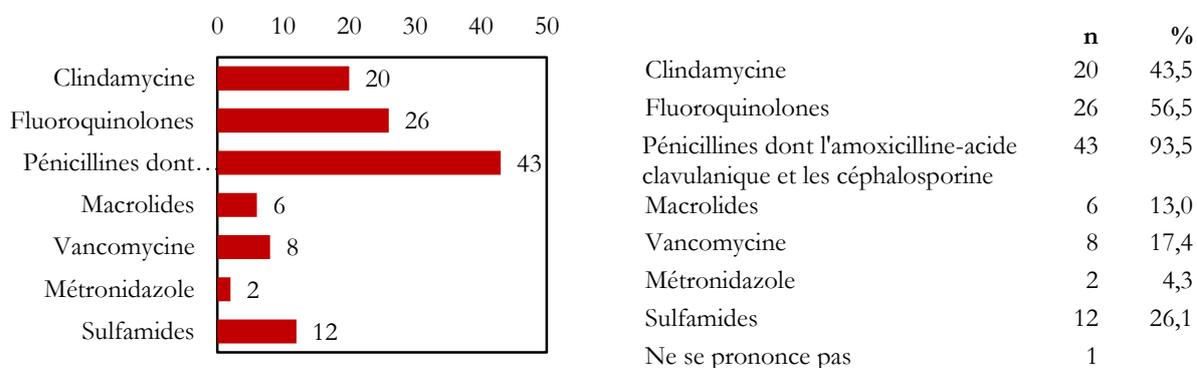


Tableau 3.6

Selon vous, quels sont les 3 antibiotiques les plus susceptibles d'entraîner une ICD ?



D'après leurs réponses, les antibiotiques les plus à risque dans la responsabilité des ICD étaient: d'abord les pénicillines dont l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique et les céphalosporines (43 médecins sur 47, soit 94%), puis les fluoroquinolones (26 médecins sur 47 soit 56%) puis la clindamycine (20 médecins sur 47 soit 43%). 12 incriminent les sulfamides, 8 la vancomycine et 6 les macrolides. Enfin 2 médecins désignaient le métronidazole comme l'un des trois antibiotiques le plus à risque (voir Tableau 3.6).

Par ailleurs, les réponses des médecins généralistes à plusieurs situations cliniques de diarrhées sont les suivantes :

- Lors d'une diarrhée aiguë non fébrile sous antibiotique, la majorité des praticiens interrogés déclaraient arrêter les antibiotiques (31 médecins sur 47 soit 67%) et réévaluaient à 48 heures (32 médecins sur 47 soit 70%). 56% (26 médecins sur 47) prescrivait en plus des carbolevures, 15% (7 médecins sur 47) des ralentisseurs du transit type diosmectite ou loperamide. Aucun ne prescrivait un inhibiteur de la pompe à protons (voir Tableau 3.7).
- Si la diarrhée persiste sans fièvre à 48h de l'arrêt des antibiotiques, ou que l'arrêt de cet antibiotique était impossible, 73% (33 médecins sur 47) déclaraient prescrire une coproculture et 69% (31 médecins sur 47) demandaient en plus la recherche de *Clostridium difficile* dans les selles. 29% (13 médecins sur 47) demandaient un examen parasitologique des selles et 33% (15 médecins sur 47) demandaient un bilan sanguin complémentaire (NFS, CRP, plaquettes, créatininémie). Deux médecins sur 47 demandaient que soit réalisée une coloscopie courte (voir Tableau 3.8).
- En cas de diarrhée fébrile, 96% (43 médecins sur 47) prescrivait une coproculture, 76% (34 médecins sur 47) demandaient une NFS avec recherche d'un syndrome inflammatoire biologique, 40% (18 médecins sur 47) demandaient un examen parasitologique des selles et 36% (16 médecins sur 47) recherchaient la toxine de *Clostridium difficile* dans les selles. L'albuminémie, le ionogramme sanguin et le bilan hépatique étaient demandés par 11 médecins généralistes sur 47 (24%) (voir Tableau 3.9).

Tableau 3.7

Lors d'une diarrhée aiguë non fébrile sous antibiotiques, que faites-vous d'emblée ?

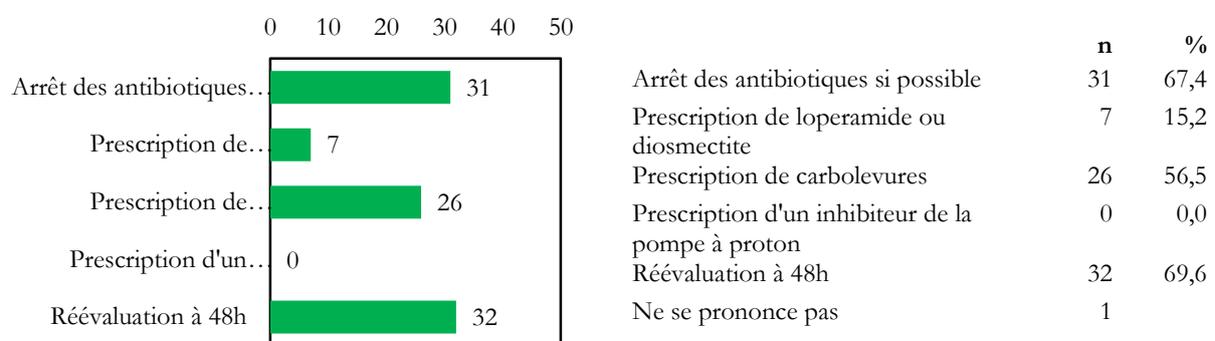


Tableau 3.8

Si la diarrhée persiste sans fièvre après 48h d'arrêt de l'antibiothérapie ou que l'arrêt des ces antibiotiques est impossible, que faites vous ?

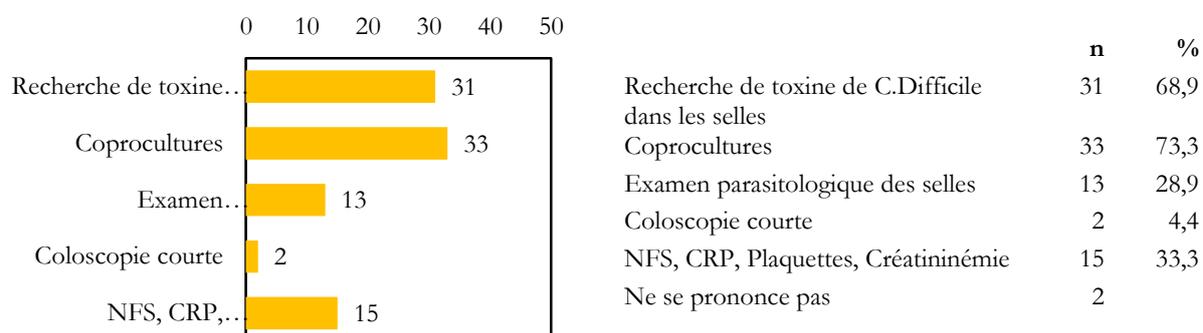
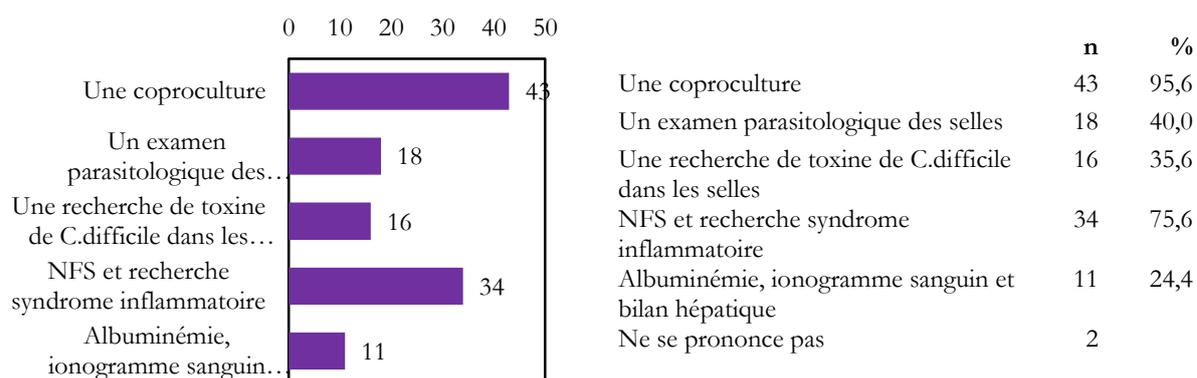


Tableau 3.9

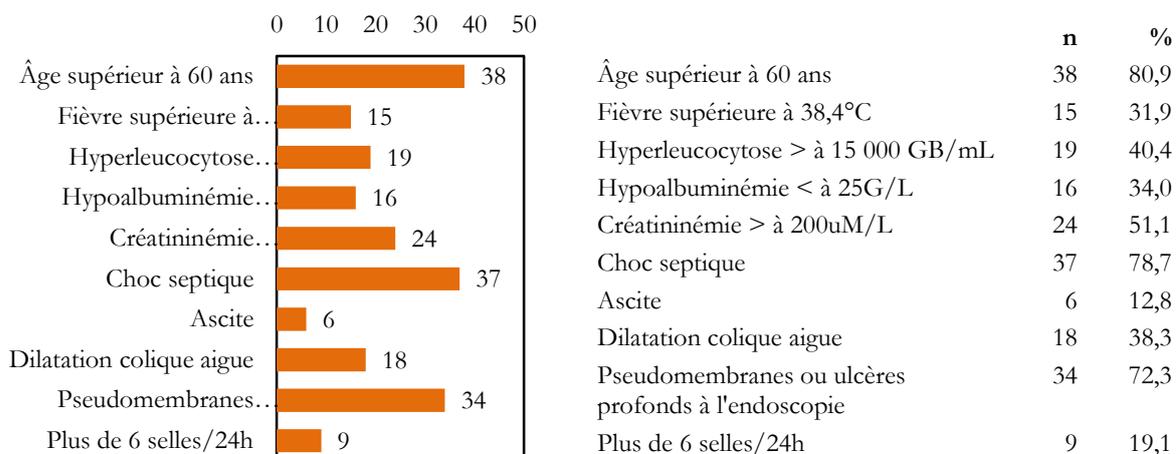
En cas de diarrhée d'allure infectieuse, fébrile à 38,7°C, quels examens prescrivez vous ?



Parmi les facteurs de gravité d'une ICD (voir Tableau 3.10) : l'âge supérieur à 60 ans (38 médecins sur 47 soit 81%), le choc septique (37 médecins sur 47 soit 79%) et la présence de pseudomembranes ou d'ulcères profonds à l'endoscopie (34 médecins sur 47 soit 72%) étaient bien identifiés par la plupart des généralistes interrogés. Dans une moindre mesure, l'insuffisance rénale (créatininémie sup à 200 μ M) (24 cas 47 soit 51%), l'hyperleucocytose supérieure à 15 000 GB (19 médecins sur 47 soit 40%) et la dilatation colique aiguë (18 médecins sur 47 soit 38%) étaient considérées comme graves par les répondants. L'hypoalbuminémie, la fièvre supérieure à 38,4 °C, la fréquence des selles supérieure à 6 par 24 heures et l'ascite étaient désignées par une minorité des répondants comme facteurs de gravité.

Tableau 3.10

Quels sont les facteurs de gravité d'une colite à *Clostridium difficile* ?

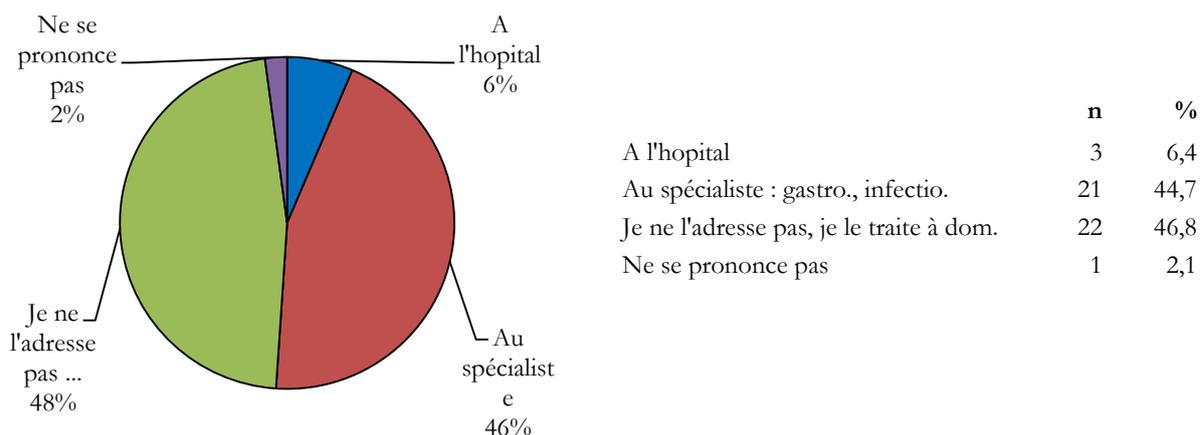


3.2.2 Prise en charge thérapeutique

Lorsqu'une ICD était formellement confirmée par la mise en évidence de toxines de *Clostridium difficile* dans les selles du patient et que la situation n'était pas estimée grave : 22 des généralistes répondeurs (47%) décidaient de le traiter le malade à domicile et de ne pas l'adresser au spécialiste, 21 (45%) l'adressaient au spécialiste (gastroentérologue ou infectiologue) et 3 l'adresse à l'hôpital (voir Tableau 3.11).

Tableau 3.11

Si la recherche du *Clostridium difficile* revient positive en absence de signe de gravité, adressez-vous le patient ?



Concernant les mesures d'hygiène : 60% (27 médecins/47) des interrogés déclaraient ne pas connaître les consignes à donner au patient infecté et à son entourage. 45% (21 médecins) pensaient qu'il faut préconiser un lavage simple au savon et à l'eau suivie d'une désinfection par friction avec un produit hydroalcolique, 30% (14 médecins) pensaient qu'un lavage simple au savon et à l'eau suffisait et 15% (7 médecins) demandaient un lavage hygiénique avec savon antiseptique (voir Tableau 3.12 et Tableau 3.13).

Tableau 3.12

Connaissez-vous les consignes à donner au patient infecté et à l'entourage ?

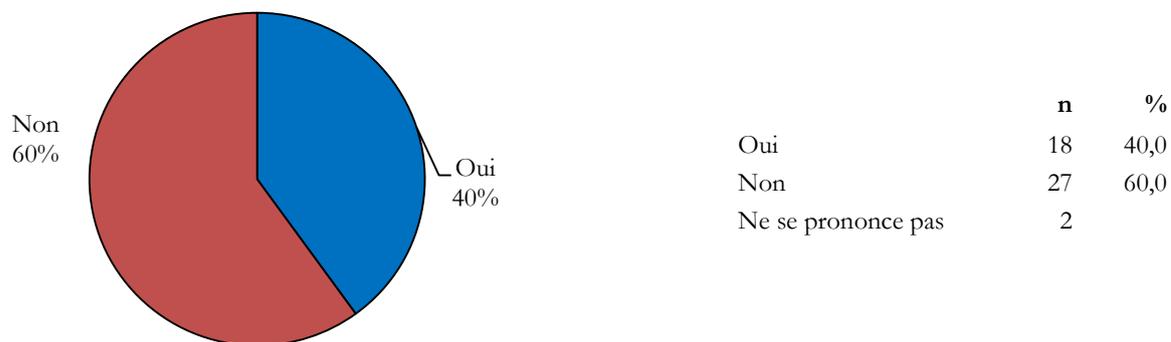
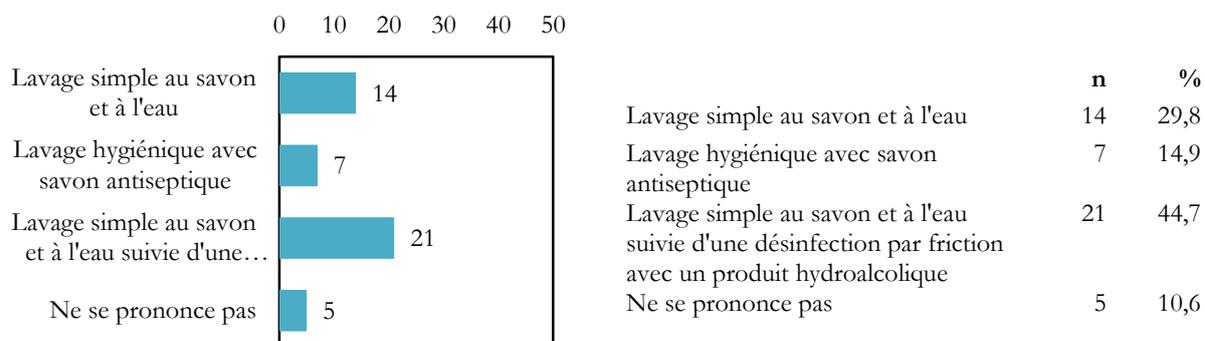


Tableau 3.13

Quel type de technique d'hygiène des mains faut-il recommander en cas d'ICD ?



Pour traiter une ICD, 83% (35 généralistes) utiliseraient le métronidazole en première intention, 31% (13 généralistes) la vancomycine et 2% (1 généraliste) la fidaxomycine. Seuls 15% des généralistes (7 sur 47) ont déjà prescrit un traitement par vancomycine (voir Tableau 3.14 et Tableau 3.15).

Tableau 3.14

Quelles sont les molécules antibiotiques que vous prescrivez en première intention pour traiter une ICD ?

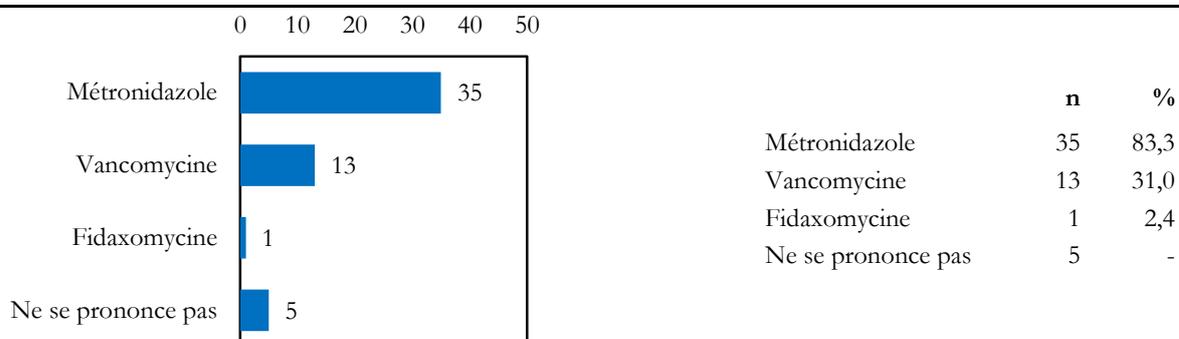
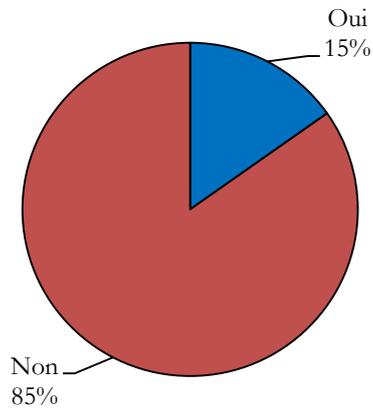


Tableau 3.15

Avez-vous déjà prescrit un traitement par vancomycine ?

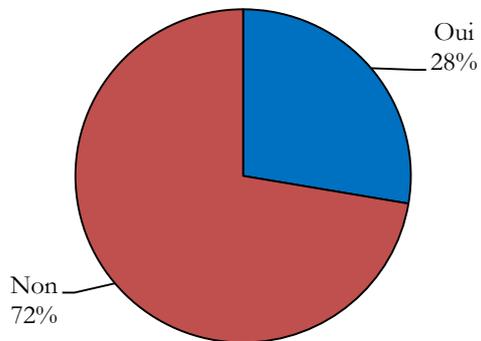


	n	%
Oui	7	15,2
Non	39	84,8
Ne se prononce pas	1	

À la fin du traitement 72% des généralistes (34 médecins) ne demanderaient pas de contrôle des selles contre 27% (13 médecins) qui le prescriraient formellement (voir Tableau 3.16).

Tableau 3.16

Réalisez-vous un contrôle des selles à la fin du traitement ?

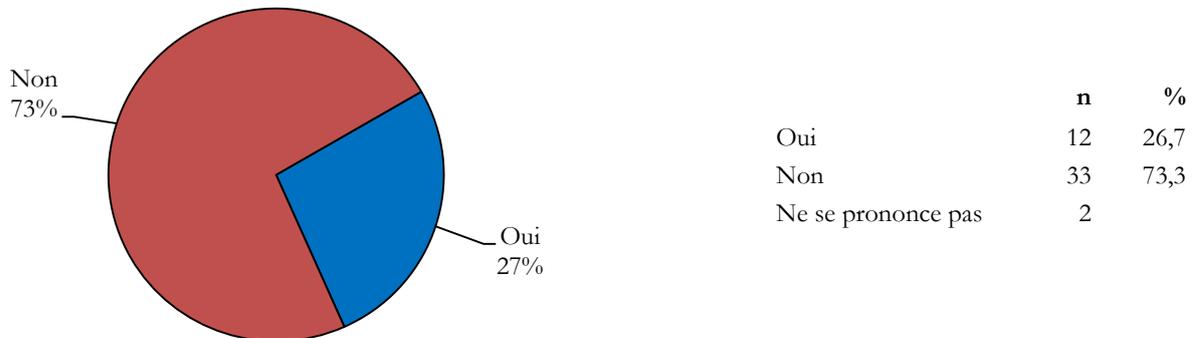


	n	%
Oui	13	27,7
Non	34	72,3

27% (12 des 47 généralistes) ont déjà observé des récurrences d'ICD chez leurs patients (voir Tableau 3.17).

Tableau 3.17

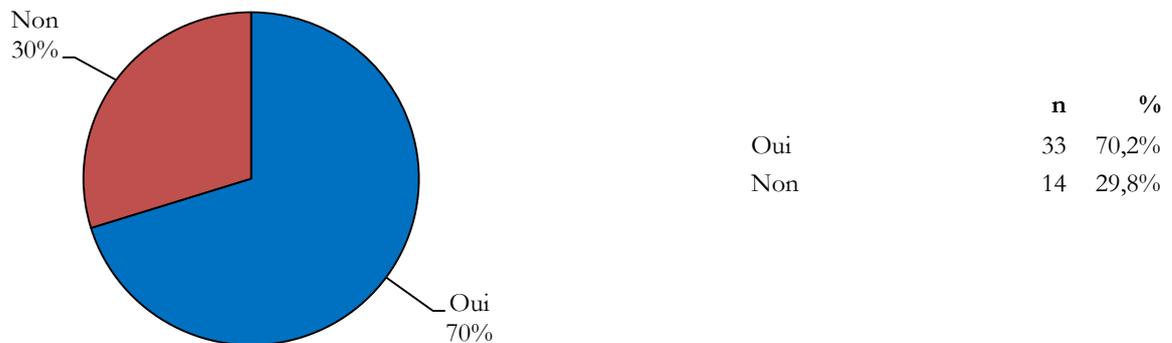
Avez-vous déjà observé des récurrences chez des patients présentant un infection à C.difficile ?



Enfin 70% des généralistes répondants (33 médecins) pensaient qu'une fiche d'éducation thérapeutique en cas d'ICD serait utile pour les cliniciens et les patients (voir Tableau 3.18).

Tableau 3.18

Pensez-vous qu'une fiche d'éducation thérapeutique en cas d'ICD serait utile ?



CHAPITRE 4

DISCUSSION

4.1 POPULATION D'ETUDE

Nous avons identifié 27 cas d'ICD communautaires, et obtenu au sein de la population nantaise, une prévalence estimée de 7,7 cas sur 100 000 habitants/an. Ce résultat est faible par rapport à l'étude de Wilcox (29,5 cas pour 100 000 habitants) (38), mais cohérent avec les données de Hirschhorn (7,7 cas pour 100 000 habitants) (55). Cela peut s'expliquer par des critères de sélection différents et des caractéristiques géographiques et temporelles qui varient entre les études. De plus, de nombreux laboratoires de ville n'ont pas participé aux inclusions de l'étude malgré nos sollicitations. Ainsi notre recueil sous-évalue probablement la prévalence des ICD communautaires dans la population nantaise.

Selon l'étude nationale française de 2009, 28% des cas d'ICD diagnostiqués à l'hôpital sont d'origine communautaire (24). Or les 16 cas de notre étude issus du CHU de Nantes ont représenté un moindre pourcentage : 11% (16 cas sur les 141 ICD diagnostiquées au CHU sur la période de notre étude). Ce pourcentage semble diminuer au cours des années : il était de 34% en 2008 et de 17% en 2012 au CHU de Nantes. Ainsi, il est possible qu'aujourd'hui les cas d'origine communautaire soient davantage traités en ambulatoire d'une part et que la prévalence de ces cas en Loire Atlantique soit inférieure à la prévalence moyenne nationale d'autre part.

Une autre particularité de notre étude a été la définition des cas d'origine communautaire. Nous avons fait le choix d'inclure les patients aux antécédents d'hospitalisation entre 4 et 12 semaines avant le diagnostic d'ICD. Cela a concerné deux cas qui sont restés identifiables dans notre population d'étude car ils avaient le facteur de risque « hospitalisation récente ». L'ECDC les aurait considérées d'origine inconnue. Il nous a semblé qu'il était important de les inclure afin d'établir des comparaisons avec les études préexistantes qui ne respectaient pas toutes les définitions de l'ECDC.

4.2 FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AUX ICD COMMUNAUTAIRES

Une hospitalisation récente de moins de 3 mois a concerné 7% des cas de notre étude (2 patients). Nous n'avons pas recherché une hospitalisation plus ancienne car les médecins interrogés n'avaient pas toujours ces données. Cependant, Naggie dans son étude cas-témoins de 66 cas d'ICD communautaires, a montré une association significative entre un antécédent d'hospitalisation datant de moins de 2 ans et l'épisode d'ICD (30% chez les cas contre 14% chez les témoins, $p=0,01$) (36). Kuntz dans son étude cas-témoins portant sur 304 cas d'ICD communautaires a trouvé une association entre une hospitalisation de moins de 1 an et la survenue d'une ICD. Cette association n'était cependant pas statistiquement significative (11% des cas hospitalisés durant l'année précédente contre 3% des témoins, OR=1,60, IC95 [0,99 - 2,60]) (34).

On constate que les facteurs de risque classiques des ICD sont bien représentés dans la population de notre étude, c'est-à-dire, une antibiothérapie récente (92% des patients) et un âge élevé (plus de 65 ans) (44% des cas). Les antibiotiques les plus souvent mis en causes parmi les cas de notre étude sont les pénicillines dont l'amoxicilline-acide clavulanique puis les fluoroquinolones et les synergystines (pyostacine). Ce sont les antibiotiques les plus prescrits en ville pour les épisodes infectieux courants (ORL, pulmonaires et urinaires). Ces résultats sont cohérents avec les résultats de Kutty qui montre qu'une association significative existe entre l'exposition aux antibiotiques et la survenue d'une ICD communautaire. Selon Kutty, l'odds ratio (OR) de la pénicilline est de 19,8 (IC 95% ; [5,2 et 75,1]) et l'OR des quinolones est de 7 (IC 95% [1,7-29,7]) (53). Brown et son équipe ont réalisé une méta-analyse sur les antibiotiques et autres facteurs de risque d'ICD communautaire. Ils ont ainsi sélectionné 7 études de hautes qualités parmi 465 articles sur le sujet et ont montré que les risques les plus élevés apparaissent après une exposition à la clindamycine (OR 16,80 ; IC 95% [7,48 - 37,76]), aux fluoroquinolones (OR 5,50 ; IC 95% [4,26 - 7,11]) et aux céphalosporines, monobactames, carbapénèmes (CMCs) (OR 5,68 ; IC 95% [2,12 - 15,23]). Les pénicillines, macrolides et le triméthoprime ont un odds ratio moindre (respectivement 2,71, 2,65 et 1,81) (65).

Aux Etats-Unis, dans une grande étude nationale qui a concerné 984 cas d'ICD communautaires (programme mené par l'EIP), Chitnis et son équipe ont constaté que 64,1% des patients inclus avaient reçu un traitement antibiotique (63). Dans cette étude, les antibiotiques les plus prescrits étaient les mêmes que dans notre étude : majoritairement des céphalosporines (23,6%), des inhibiteurs de la bêta-lactamase (23%), des pénicillines (22,7%) et des fluoroquinolones (22%). Ces antibiotiques étaient prescrits pour des motifs similaires à ceux de notre étude, c'est-à-dire des épisodes infectieux ORL ou respiratoires hauts. Or, comme le rappelle l'AFSSAPS, les infections ORL, respiratoires hauts et les chirurgies dentaires sont souvent à l'origine d'une utilisation inappropriée des antibiotiques en milieu communautaire (voir Figure 4.1). On peut ainsi craindre que les ICD de nos études puissent être secondaires à des antibiothérapies inadéquates, avec les conséquences que l'on connaît sur la morbi-mortalité.

Le taux d'exposition aux antibiotiques chez les cas de notre étude (92,6%) est supérieur à ceux de la bibliographie (voir Tableau 1.1 : Revue bibliographique des études épidémiologiques concernant les ICD communautaires) : 51 % chez Kutty en 2008, 76% à Philadelphie et 64% dans le Connecticut pour l'étude du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (59), 30 à 40% chez Dial (35). Ce taux élevé suggère que les médecins généralistes nantais aient demandé la recherche de *Clostridium difficile* dans les selles à la condition d'une antibiothérapie préexistante chez leurs patients. Or, même si l'antibiothérapie est le plus important et le plus modifiable des facteurs de risque, elle n'est pas systématiquement retrouvée dans l'histoire de la maladie. Ainsi, la littérature internationale récente sur le sujet montre que les ICD communautaires concernent aussi un grand nombre de personnes sans antibiothérapie. En effet, une exposition récente (moins de 3 mois) aux antibiotiques n'est pas retrouvée dans 60 à 70% des cas d'ICD communautaires. Il y a plusieurs explications possibles : d'abord la présence de facteurs influençant

l'épidémiologie des ICD communautaires qui ne sont pas mesurés : une antibiothérapie ancienne non documentée ou une exposition à d'autres traitements ayant une activité sur le microbiote intestinal (53). Une autre hypothèse serait la vigilance accrue des cliniciens sensibilisés aux ICD qui cherchent la bactérie dans les selles de patients symptomatiques sans antibiothérapie. Enfin il ne faut pas sous-estimer la bactérie elle-même qui semble acquérir de nouvelles propriétés (toxine binaire) pouvant lui permettre de coloniser le tube digestif sans antibiothérapie préalable (53).

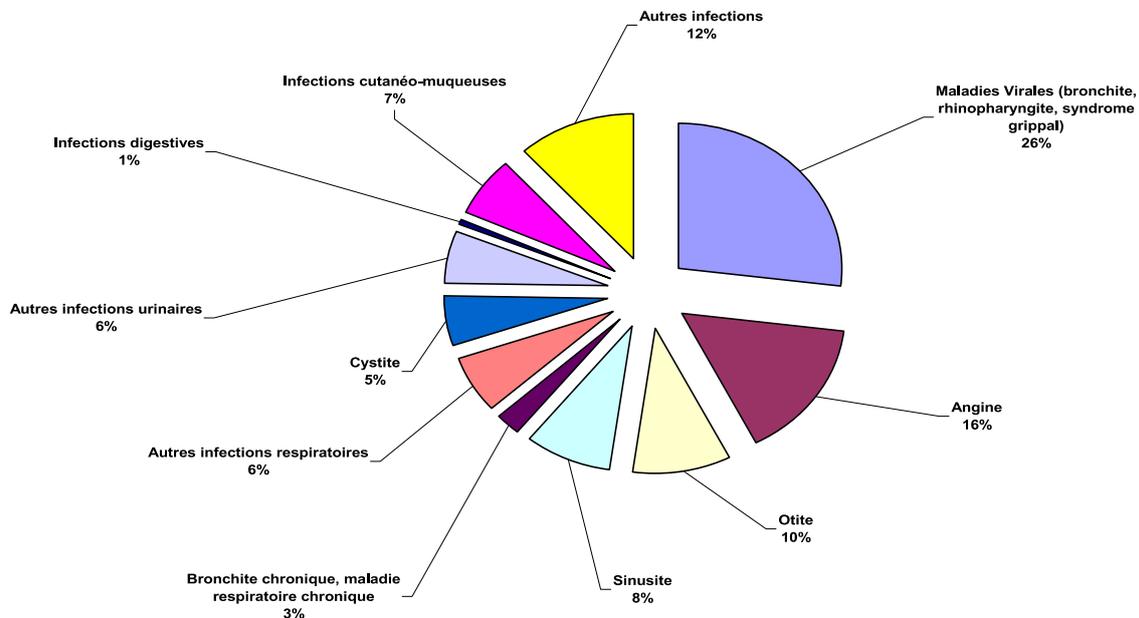


Figure 4.1 : Répartition des prescriptions antibiotiques en France par diagnostic (septembre 2009 à août 2010) (78)

Ensuite, quand on compare aux ICD nosocomiales, les ICD communautaires concernent davantage de femmes et de personnes jeunes : on constate une incidence plus élevée chez les 45-64 ans dans les ICD communautaires (63). Dans notre étude on comptait 56% de femmes et l'âge moyen était de 59 ans (55% des cas avaient moins de 65 ans). L'âge moyen des cas diagnostiqués au CHU (69 ans) était plus élevé que celui des cas diagnostiqués en ville (44 ans). Cela concorde avec les résultats de Chitnis et de ses collaborateurs. Leur étude a été réalisée à partir des données de l'EIP (Emerging Infectious Program) concernant 984 cas d'ICD communautaires recrutés sur 10 états entre 2009 et 2011 : 66,6% des cas étaient de sexe féminins et l'âge médian de la population de l'étude était de 51 ans (63).

Enfin, d'autres études ont montré l'existence d'ICD communautaires chez les enfants et les femmes enceinte. Un cas de notre étude a concerné un enfant de 9 ans diagnostiqué et traité par son médecin généraliste en ville. Son ICD était consécutive à la prise pendant 7 jours d'amoxicilline pour un ongle incarné. Ainsi même sur une petite population d'étude comme la nôtre, on peut retrouver une ICD communautaire chez un enfant bien portant ayant comme seul facteur de risque une antibiothérapie qui pouvait sembler anodine lors de sa prescription. De manière générale, au CHU de Nantes, la recherche de *Clostridium difficile* n'est pas recherchée chez les moins de 2 ans en raison du fort taux de porteurs asymptomatique (80%), et les cas d'ICD de moins de 5 ans ne sont pas traités d'emblé pour cette même raison. Dans quelques études sur les ICD communautaires (36)(38)(66), le contact avec un enfant de moins de 2 ans est pressenti pour être un facteur de contamination sans qu'une association statistiquement significative soit obtenue : 14% sont exposés chez les cas d'ICD contre 2% chez leurs témoins ($p = 0,02$) dans l'étude de Wilcox(38).

4.3 PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES

Selon notre enquête, 66% des médecins généralistes ont été confrontés à une ICD dans leurs cabinets. Leurs prises en charge montrent qu'ils ne sont pas à l'aise avec cette pathologie puisque plus de la moitié d'entre eux préfère adresser leurs patients à l'hôpital ou à un spécialiste après que le diagnostic d'ICD non compliquée ait été diagnostiqué. Ainsi leurs difficultés sont d'établir ce diagnostic à partir de symptômes évocateurs et de prescrire les examens de selles appropriés dans les plus brefs délais. Forward, dans son étude de 2003, rappelait que 1,7% des patients anglais se présentant chez leur généraliste avec des symptômes de gastroentérite présentaient une ICD (64). Il encourageait donc les cliniciens à rechercher les toxines du *Clostridium difficile* chez leurs patients diarrhéiques post antibiotique et incitait les laboratoires à rechercher le *Clostridium difficile* dans toutes les coprocultures issus des maisons de retraite.

- Aux Pays-Bas, Bauer a montré en 2009 que dans la majorité des cas d'ICD (60%) inclus via les laboratoires, aucune requête de recherche de *Clostridium difficile* n'a été spécifiquement demandée par les médecins généralistes prescripteurs. Ces cas risquent donc d'être méconnus. De plus, dans notre étude descriptive, 67% des cas (18 patients) ont réalisé leur analyse de selles plus de 5 jours après le début des symptômes (dont 10 patients, plus de 10 jours après le début de la maladie). Ces retards de diagnostics peuvent être le fait des patients qui banalisent leurs symptômes d'une part, et d'autre part d'une errance diagnostique des médecins. Cela peut majorer la morbidité et le risque de dissémination de la maladie.
- Même si la morbidité des ICD en maison de retraite est connue depuis les années 1990, les ICD communautaires ne semblent pas se développer plus particulièrement dans ces structures (62). Dans notre étude, un seul cas vivait en maison de retraite, la majorité (les 26 autres cas) vivait à leur domicile individuel.

Afin de ne pas méconnaître des ICD communautaires, les cliniciens et laboratoires de ville doivent rester vigilants et dépister les cas qui n'ont pas les facteurs de risque habituels (54). Ainsi, en Angleterre, les laboratoires de ville analysent systématiquement toutes les selles non moulées des patients de plus de 65 ans qui leur sont adressées, à la recherche de *Clostridium difficile* (42).

4.4 METHODES DIAGNOSTIQUES MICROBIOLOGIQUES

Les différences de protocoles utilisés par les laboratoires de notre étude peuvent expliquer que la prévalence des ICD diagnostiquées en ville soient sous-estimée. En effet, le protocole en 2 temps recommandé et appliqué au CHU (EIA + PCR) est plus sensible que le test immunoenzymatique tout seul (EIA), réalisé dans les laboratoires de ville. Au cours de notre étude, 2 cas GDH+, TOX-* ont été recensés puis exclus. Les cliniciens en charge de ces deux cas ont été contactés par le laboratoire de ville afin de renouveler les prélèvements de selles dans le cas où leurs patients resteraient symptomatiques. L'intérêt d'un partenariat entre les laboratoires de ville et le CHU a été suggéré par les bactériologistes participant à l'étude afin que ces quelques cas litigieux puissent bénéficier de la PCR en temps réel du CHU.

* Résultats immunoenzymatiques (EIA) : glutamate déshydrogénase positive (GDH+) et toxines négatives (TOX -)

4.5 TRAITEMENTS DE L'ICD

Dans notre étude, l'hospitalisation au CHU a concerné 44% des cas (12 patients), dont 66% (8 patient) avaient plus de 65 ans. Par ailleurs, notre étude montre que l'âge moyen des cas traités au CHU (75 ans) est plus élevé que celui des cas diagnostiqués en ville (45 ans). Ces données corroborent celles de Khanna qui démontrent que l'hospitalisation des ICD est corrélée à l'âge avancé. Ainsi dans son étude, 40% des cas d'ICD ont été hospitalisés, plus souvent chez les personnes âgées que chez les jeunes* (61% contre 31%, $p < 0,001$). Ainsi on observe que les personnes âgées ont deux fois plus de risque d'être hospitalisées que les jeunes patients atteints d'ICD (62). Selon Khanna, les ICD chez les sujets âgés sont réparties de la façon suivante : 24% sont d'origine communautaire, 16% surviennent en maison de retraite et le reste (60%) est d'origine nosocomiale (62).

La population âgée est la plus à risque de complications. Ainsi l'âge supérieur à 65 ans est un bon critère pour décider d'une prise en charge hospitalière : d'ailleurs la majorité des généralistes interrogés (38 médecins sur 47) l'ont identifié comme principal facteur de gravité des ICD. Dans notre étude, les 5 patients décédés avaient plus de 65 ans (soit 45% de mortalité chez les plus de 65 ans). Dans notre enquête auprès des médecins généralistes, seuls 6% ont déclaré envoyer d'emblée leur cas d'ICD à l'hôpital. 45% ont déclaré adresser leurs patients non graves à un médecin spécialiste (gastroentérologue, infectiologue) contre 47% à leur domicile.

Le métronidazole per os a été le traitement de première intention le plus fréquemment administré chez les patients étudiés ; cela est en accord avec les recommandations actuelles de la HAS (8). Notre étude compte 5 décès : un taux de mortalité globale qui s'élève à 18,5%. Ce taux de mortalité est équivalent à celui de l'étude de Bauer qui était de 12,5% (4 décès sur 32 cas d'ICD communautaires diagnostiqués par 3 grands laboratoires privés au Pays Bas en 2009) (54). Dans notre étude, la totalité des décès est survenue chez des patients âgés de 71 à 95 ans. Nos résultats rappellent ceux de Collins qui a montré que les ICD communautaires étaient à l'origine d'une morbi-mortalité élevée chez les personnes âgées (10% de mortalité, 1% de colectomie (plus que parmi les ICD nosocomiales)), même chez ceux qui ne présentaient pas de facteurs de risque ou de comorbidités (5).

Dans notre étude, tous les cas de récurrences présentaient de lourdes comorbidités. Les 2/3 ont été diagnostiqués et traités à l'hôpital. Ces résultats concordent avec l'étude de Lessa portant sur une population de 3269 cas d'ICD communautaires : il a observé 11% de récurrences parmi les patients hospitalisés contre 7% parmi ceux traités au domicile (6). Cela s'explique de deux façons. D'une part, les patients hospitalisés sont davantage immunodéprimés et font donc plus facilement des récurrences. D'autre part, l'hospitalisation en elle-même est un facteur d'exposition à une nouvelle souche de Clostridium pathogène.

Selon la littérature, les ICD communautaires sont moins sévères que les ICD nosocomiales : il n'y a pas plus de récurrence (20% en moyenne (54)) voire moins selon les études (9% de récurrence pour l'étude de Lessa (6), 14% pour la nôtre) et il y a moins de signes de gravité (hospitalisation en service de soins intensifs ou colectomie).

* Moins de 65 ans

4.6 FORMATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE DES ICD

Les connaissances des médecins généralistes sur les ICD se sont bien développées grâce à leur formation médicale hospitalière mais aussi grâce à leur pratique médicale en cabinet de ville. Ainsi 66% des généralistes interrogés ont été confrontés à cette pathologie durant leur carrière. Le lien de causalité avec l'antibiothérapie et les milieux de soins est bien identifié ; l'âge élevé l'est aussi quand il s'agit de décider d'une hospitalisation. La difficulté réside dans la prescription de la recherche de toxines de *Clostridium difficile* et la préconisation des mesures d'hygiène. En effet, si les auteurs s'accordent à dire que les ICD communautaires sont probablement sous-estimées, Riley montre que sensibiliser les généralistes au dépistage des ICD est bénéfique. Ainsi, dans son étude il montre une incidence 5 fois supérieure des diagnostics microbiologiques d'ICD après que l'information du généraliste sur le germe *Clostridium difficile* et sa pathogénicité ait été menée. Avant la formation, 2,6% d'ICD ont été diagnostiquées sur 506 prélèvements de selles contre 10,7% d'ICD diagnostiquées sur 580 prélèvements de selles après la formation (57). L'objectif des recommandations actuelles concernant la réalisation d'examen microbiologique de selles est d'obtenir un taux minimal de positivité de 2 à 3% des coprocultures standards et de 5 à 10% des recherches de toxines de *Clostridium difficile* (23). Ainsi les généralistes interrogés semblent mener une conduite diagnostique raisonnée de l'exploration d'une diarrhée aiguë en se basant sur le contexte clinique. Les examens complémentaires (NFS, CRP, coprocultures +/- recherche de toxines de *Clostridium difficile*) sont effectués en cas de signes de gravité. En l'absence de ces signes, les médecins généralistes disent réévaluer la situation à 48h, après arrêt de l'antibiothérapie préexistante quand cela est possible. Cependant, d'après la littérature, on sait maintenant que l'antibiothérapie n'est pas systématiquement impliquée dans la genèse d'une ICD communautaire. Seuls 13% des médecins interrogés déclarent rechercher la toxine de *Clostridium difficile* chez les patients diarrhéiques dont la coproculture reviendrait négative, or un pourcentage plus élevé permettrait de mieux prendre en charge les ICD survenues en ville. Ainsi les patients porteurs symptomatiques pourraient bénéficier d'une prise en charge précoce, ce qui limiterait la dissémination de la bactérie et la contamination à des personnes fragiles (âgées ou immunodéprimées). De plus connaître le statut d'un patient symptomatique (infecté ou non par *C. difficile*) permettrait d'adapter les thérapeutiques ultérieures, (balance bénéfices-risques d'une antibiothérapie).

La dispensation de consignes d'hygiène et de mesures de prévention aux patients semble être une autre difficulté des médecins généralistes : 60% des répondants déclarent ne pas les connaître. Le lavage des mains au savon et à l'eau suivie d'une désinfection par friction avec un produit hydro-alcolique n'est préconisé que par 45% des généralistes interrogés. Au Royaume-Uni, un prospectus a été élaboré afin de répondre de façon claire et appropriée aux questions des patients contractant une ICD (voir annexe E). L'origine des ICD communautaires n'étant pas encore clairement élucidée (origine alimentaire, contamination par des porteurs sains,...), il paraît important d'informer les patients de la même façon qu'en milieu hospitalier. Ainsi 70% des généralistes ayant répondu à notre étude ont sollicité la création d'une fiche d'éducation thérapeutique à l'intention du malade et de son entourage.

4.7 RECUEIL DES DONNEES

Notre étude comporte plusieurs limites. D'abord elle sous-évalue probablement le nombre d'ICD communautaires survenues durant la période décrite sur l'agglomération nantaise. En effet, seuls les laboratoires du groupe Bioliance ont consenti à nous fournir les données en temps réel des cas diagnostiqués chez eux. L'Agence régionale de santé de Loire Atlantique a déclaré ne pas avoir ces données à disposition. Le laboratoire Bioloire nous a fourni un cas et les autres laboratoires de l'agglomération n'ont pas souhaité nous répondre. D'où la difficulté de recueil d'information en médecine de ville d'une part auprès des laboratoires mais aussi auprès des cliniciens d'autre part (5 appels téléphoniques en moyenne pour chaque cas). Bien que les questionnaires aient été complétés avec l'aide du clinicien prescripteur, certaines données telles que le délai de prise en charge ou l'observance à un traitement antibiotique ou l'automédication des patients n'ont pu être renseignées. Dans un cas, le médecin généraliste n'a simplement pas voulu nous répondre par manque de disponibilité ; d'où l'intérêt des fiches de renseignement complétées lors du dépôt de prélèvement de selle par le patient lui-même (voir annexe A).

Ensuite, les ICD communautaires étant moins fréquentes et moins graves que celles nosocomiales, elles ont probablement été banalisées par les patients et les cliniciens qui ne les ont pas recherchées spécifiquement. D'autant plus si les facteurs de risques habituels comme l'antibiothérapie ou des hospitalisations à répétition étaient absents, et si l'arrêt de l'antibiothérapie et les traitements ralentisseurs du transit ont suffi à contrôler les symptômes diarrhéiques.

Enfin les techniques d'EIA utilisées en laboratoire de ville étaient moins sensibles que les PCR temps réel ou la culture toxigénique dont disposait le CHU. Selon la littérature, 35% des cas d'ICD sont ainsi méconnus à cause de faux négatif en EIA.

Une autre limitation de notre étude est l'absence de typage systématique des souches ce qui nous aurait permis de nous orienter vers des sources potentielles de contamination (par exemple une origine animale pour la souche 078).

Les avantages de notre étude sont multiples. D'abord le recueil prospectif des cas nous a permis une fiabilité des données à la source (clinicien et/ou patient). Souvent en effet, les études se sont fondées sur des données rétrospectives à partir de dossier de patients, parfois même, elles se sont basées sur les seuls résultats de laboratoires sans prendre en compte la symptomatologie des cas. Ensuite notre étude a permis de comparer les différentes techniques microbiologiques utilisées entre les laboratoires de ville et le CHU. Elle a mis en évidence la difficulté d'un monitoring global ville-hôpital des cas d'ICD communautaires. Enfin, le questionnaire conduit auprès des médecins généralistes de l'agglomération a apporté un regard pratique sur les améliorations nécessaires à la prise en charge des patients atteints d'ICD. Les réponses ont reflété le besoin de recommandations sur la prise en charge des ICD en ville.

CHAPITRE 5

CONCLUSIONS

Depuis les épidémies des années 2000, le *Clostridium difficile*, bactérie à l'origine de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotique, suscite l'intérêt des politiques de santé publique de nombreux pays. La communauté scientifique n'a pas élucidé tous les mécanismes qui conduisent aux infections à *Clostridium difficile* bien que de nouveaux outils de diagnostic microbiologique aient permis d'identifier les différentes souches circulantes par leur génome. Le *Clostridium difficile* est un germe fascinant parce qu'il s'adapte en permanence (modification de son génome, apparition de résistance au métronidazole, infection de sujets jeunes sans facteur de risque) et prend de court les scientifiques qui l'étudient. Il fait partie des bactéries opportunistes qui profitent d'une altération du microbiote intestinal, véritable organe bactérien dont l'intégrité a toute son importance pour lutter contre les ICD. En France depuis 2006, l'inVS est mis à contribution pour fournir une meilleure connaissance des infections à *Clostridium difficile* notamment dans le but de réagir rapidement en cas d'épidémie grave comme celle survenue en 2006 dans le Nord Pas de Calais. La surveillance repose sur le signalement des cas groupés ou graves d'ICD par les établissements de santé. Cela permet de représenter l'activité du *Clostridium difficile* sur notre territoire (en décrivant essentiellement un état des lieux des ICD nosocomiales). A partir de ces données, les établissements de santé ont été sensibilisés au diagnostic précoce des ICD. Ils ont mis en application des stratégies visant à réduire la dissémination de ce germe qui est responsable de la majorité des infections digestives nosocomiales (politique antibiotique raisonnée, mesure de précaution de type contact et éducation du personnel soignant). Les données de la surveillance nationale des ICD montrent que l'épidémie de 2006 due à la souche hypervirulente 027 a été contrôlée et que depuis, les cas graves ou groupés d'ICD signalés par les ES ont nettement diminué. Cependant à l'étranger, l'apparition de la souche 078, virulente, notamment en milieu communautaire, inquiète. En France il n'existe pas d'outils épidémiologiques permettant de surveiller les ICD survenues en dehors des établissements de santé. L'objectif de cette thèse était d'évaluer le profil et la prise en charge des patients atteints d'ICD communautaires, notamment par les médecins généralistes qui sont susceptibles de les dépister dans leur patientèle.

Malgré la difficulté du recueil de données en milieu ambulatoire (absence de centralisation des données, réponses dépendant de la disponibilité des médecins traitants et des structures interrogées), ce travail montre une faible proportion d'ICD communautaires par rapport aux ICD nosocomiales et une faible incidence des ICD en médecine générale. Cette thèse rappelle que la prévalence de ces infections en France est probablement sous évaluée (automédications et résolution spontanée de formes paucisymptomatiques, diagnostic microbiologique en un seul temps en laboratoire de ville) et que la forte morbidité des ICD chez les personnes âgées n'est pas à négliger. En effet le vieillissement attendu de la population française et la résistance aux antibiotiques conduisent les cliniciens à prescrire des molécules à large spectre. Cette pression de sélection des antibiotiques prescrits risque d'augmenter la proportion des ICD communautaires. Ainsi, développer nos connaissances de ces ICD communautaires représente un enjeu de santé publique, car on peut s'attendre à une plus grande mortalité des ICD diagnostiquées en ville, notamment chez les sujets âgés. Cette pathologie et sa prise en charge doivent être connues des médecins et les mesures de prévention doivent être enseignées aux patients. Enfin, l'efficacité de la greffe fécale chez les patients présentant des récurrences de l'étude est à évaluer à distance mais les bons résultats à deux mois de ce traitement sont prometteurs et ouvrent la voie à de nouvelles réflexions sur l'importance d'une restauration du microbiote intestinal. Un monitoring des ICD survenues en ville semble justifié car si aucune épidémie n'est jusqu'alors identifiée en milieu communautaire, elle peut prendre de court l'InVS qui ne surveille que les cas hospitalisés déclarés. A l'échelle individuelle, connaître le statut d'ICD peut conduire le médecin du patient à adapter ses prescriptions antibiotiques ultérieures et à surveiller davantage les diarrhées survenant par la suite chez ce patient.

GLOSSAIRE

Ambulatoire (médecine)	Prise en charge extra-hospitalière, en médecine de ville.
Communautaire	Survenue de la maladie au domicile ou dans les 48 premières heures de l'hospitalisation, à l'opposé des maladies d'origines nosocomiales, liées aux soins hospitaliers. <ul style="list-style-type: none">• cas d'ICD dont le début des signes survient chez un patient<ul style="list-style-type: none">▪ admis depuis moins de 48 heures dans l'ES (Etablissement de Santé), en l'absence d'hospitalisation dans les 12 semaines qui précèdent son admission, OU▪ à domicile, plus de 12 semaines après la sortie de l'ES si il y a un antécédent d'hospitalisation, OU▪ à domicile, plus de 4 semaines après la sortie de l'ES si il y a un antécédent d'hospitalisation
EIA	De « enzyme immunoassay » : tests de laboratoire dont le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) qui sont des dosage immuno-enzymatique permettant de détecter la présence d'anticorps ou d'antigène dans un échantillon.
PCR	Méthode de biologie moléculaire d'amplification génique in vitro, qui permet de dupliquer en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard) une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité (de l'ordre de quelques picogrammes) d'acide nucléique (séquence spécifique d'ADN (l'Amplicon)) et d'amorces spécifiques constituées d'oligonucléotides de synthèse de 20 à 25 nucléotides)

ANNEXES

TABLES DES MATIERES

ANNEXE A FICHES DE RENSEIGNEMENTS DES LABORATOIRES BIOLIANCE	97
ANNEXE B ENQUETE RAISIN 2009	99
ANNEXE C RESULTATS : CAS D'INFECTION A CLOSTRIDIUM DIFFICILE COMMUNAUTAIRES	101
ANNEXE D QUESTIONNAIRE AUX MEDECINS GENERALISTES DE LOIRE ATLANTIQUE	107
ANNEXE E TRADUCTION D'UNE FICHE D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE POUR LE PATIENT ET SON ENTOURAGE ET EXEMPLES DE FICHES D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ÉTRANGÈRES	112

ANNEXE A

FICHES DE RENSEIGNEMENTS DES LABORATOIRES BIOLIANCE

FICHE DE TRANSMISSION DES ECHANTILLONS
(Document à caractère confidentiel)

**Identifier le flacon avec votre nom, prénom, date de naissance
Noter la date et l'heure du recueil.**

Remettre les échantillons dans le sachet conformément aux instructions sur le sachet

date du recueil : heure :
garder les selles à 4° 12 heures maximum avant d'ap porter au laboratoire

Madame, Monsieur, veuillez SVP suivre les indications de recueil au dos et compléter cette fiche :

M Mme Mlle Enf Sexe : M F

Nom : Prénom :

Nom de jeune fille : Date de naissance :

Adresse :

n° téléphone : N° téléphone portable :

Prescripteur :

Résultats : au laboratoire par la poste

Noter aussi votre nom et prénom sur le flacon, Merci

Ordonnance Jointe OUI NON Ou absence de prescription

n° sécurité sociale : Caisse p rincipale :

nom/prénom de l'assuré : date de naissance :

Nom et adresse ou tampon de la pharmacie :

Indiquer ces renseignements précieux pour l'interprétation des résultats sur la fiche de transmission fournie avec le matériel.

PRENEZ SOIN DE VOTRE SANTE EN REPODANT AUX QUESTIONS SUIVANTES

Renseignements généraux :

-Immunodépression (par ex : transplantation, chimiothérapie, traitement immuno supprimeur..) NON OUI

-Voyage à l'étranger (depuis moins d'un an) NON OUI : quel pays :

Prenez-vous ou avez-vous pris des antibiotiques dans les 3 derniers mois NON OUI

Nom de l'antibiotique :

Il est en cours depuis : Il est arrêté depuis : Il va être mis en route...

Prenez vous des anti diarrhéiques NON OUI : si oui depuis combien de temps

Y a-t-il d'autres cas dans votre famille ou dans votre collectivité ? NON OUI

Cette analyse est réalisée car vous avez des symptômes diarrhéiques :

Date de début des troubles :

Dans les 24/48h précédant les symptômes, avez-vous mangé : Des produits de la mer ? Du poisson d'eau douce ?

Vos selles sont Liquides Avec présence de sang Avec présence de glaire

Fièvre Nausées Vomissement Amaigrissement

Douleurs abdominales Crampes abdominales Besoin impératif d'aller à la selle

Cette analyse vous a été prescrite et vous n'avez aucun symptôme diarrhéique :

Détection de portage chez du personnel de restauration. OUI NON

Avant une chirurgie : OUI NON

Si oui s'agit t'il d'une détection de colonisation par des bactéries multi résistantes OUI NON

Réceptionné le :/...../..... àh..... Par :

Prélèvement conforme OUI NON

<input type="checkbox"/> Bd Belges NANTES	<input type="checkbox"/> Pl. Deforme NANTES	<input type="checkbox"/> R. Renards NANTES	<input type="checkbox"/> R. Bellamy NANTES	<input type="checkbox"/> R. Béraudière NANTES	<input type="checkbox"/> Rte Paris Clinique Jules Verne NANTES
<input type="checkbox"/> Pl Croix Bonneau NANTES	<input type="checkbox"/> Bd Fraternité NANTES	<input type="checkbox"/> Pl. du cirque NANTES	<input type="checkbox"/> R. Ardillats COUERON	<input type="checkbox"/> Bd Jules Verne NANTES	<input type="checkbox"/> Pl. Robert Schuman ST LUCE St.
<input type="checkbox"/> Poly Atlantique Av. Claude Bernard ST HERBLAIN	<input type="checkbox"/> Rte Vannes ST HERBLAIN	<input type="checkbox"/> R. Commun REZE	<input type="checkbox"/> R. Louise Michel REZE	<input type="checkbox"/> R. Plaisance ST PHILBERT	<input type="checkbox"/> PL Champ de foira MONTAIGU

ANNEXE B

ENQUETE RAISIN 2009

Original article

Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: The ICD-RAISIN 2009 national survey^{α, α α}

Caractéristiques épidémiologiques et microbiologiques des infections à Clostridium difficile en France : première étude nationale, ICD-RAISIN 2009

C. Eckert^{a,b}, B. Coignard^{c,*}, M. Hebert^c, C. Tarnaud^c, C. Tessier^a, A. Lemire^{a,b},
B. Burghoffer^{a,b}, D. Noel^c, F. Barbut^{a,b}, ICD-Raisin Working Group

^a Laboratoire Clostridium difficile associé au CNR des anaérobies et du botulisme, 75012 Paris, France

^b Université Pierre et Marie-Curie, GRC n° 2 Epidiff, 75012 Paris, France

^c Unité infections associées aux soins et résistance aux antibiotiques, département des maladies infectieuses, institut de veille sanitaire, 12, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, France

Received 20 October 2012; received in revised form 4 December 2012; accepted 9 January 2013

Available online 14 March 2013

Abstract

Introduction. – The surveillance of *Clostridium difficile* infections (CDI) in France was reinforced after the emergence of the PCR-ribotype 027 epidemic clone in 2006; notification of case clusters or severe cases by healthcare facilities (HCF) became mandatory. The French Public Health Surveillance Institute (InVS) and the *C. difficile* National Reference Center (NRC) launched a national, prospective, multicentric survey to complete available data, in 2009. The survey had for objectives to assess CDI incidence and to characterize the strains responsible for CDI.

Patients and methods. – Every month from March to August 2009, HCF notified the total number of new CDI cases, admissions, and patient-days (PD) to the InVS. A subset of participating HCF sent strains, isolated in March 2009 from CDI patients, to the NRC.

Results. – One hundred and five HCF with acute care wards and 95 with rehabilitation/long-term care (RLTC) wards participated in the 6-month epidemiological study. The incidence of CDI was 2.28 or 1.15 cases per 10,000 PD in acute care ($n=1316$ cases) or RLTC ($n=295$ cases), respectively. Seventy-eight HCF participated in the microbiological study. Two hundred and twenty-four (94.9%) of the 236 strains received by the NRC were toxigenic. The five major PCR-ribotypes were 014/020/077 (18.7%), 078/126 (12.1%), 015 (8.5%), 002 (8%), and 005 (4.9%).

Conclusion. – The incidence of CDI in 2009 in France remained lower than in other European countries, suggesting a successful impact of the 2006 recommendations for CDI control.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: *Clostridium difficile*; France; PCR-ribotypes; Incidence

Résumé

Introduction. – Suite à l'émergence du clone épidémique de PCR-ribotype 027 en 2006, la surveillance des infections à *Clostridium difficile* (ICD) en France a été renforcée par le signalement des cas groupés ou sévères dans les établissements de santé (ES). En complément, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le laboratoire *C. difficile* associé au CNR des anaérobies ont réalisé en 2009 une étude nationale prospective multicentrique afin d'évaluer l'incidence des ICD et les caractéristiques des souches responsables d'ICD.

Patients et méthodes. – De mars à août 2009, les ES déclaraient chaque mois à l'InVS le nombre total de nouveaux cas d'ICD, le nombre d'admissions et de journées d'hospitalisation (JH). Parmi ces ES, certains ont transmis au CNR les souches isolées en mars de patients infectés.

Résultats. – Cent-cinq ES de court-séjour (CS) et 95 ES de moyen-long séjour (MLS) ont transmis des données épidémiologiques sur six mois. L'incidence globale des ICD en CS (1316 cas rapportés) était de 2,28 pour 10 000 JH. En MLS (295 cas rapportés), l'incidence globale des ICD était de 1,15 cas pour 10 000 JH. Soixante dix-huit ES ont participé au volet microbiologique. Sur 236 souches reçues au CNR, 224 (94,9%) étaient toxigènes. Les cinq principaux PCR-ribotypes retrouvés étaient le 014/020/077 (18,7%), le 078/126 (12,1%), le 015 (8,5%), le 002 (8%) et le 005 (4,9%).

Conclusion. – L'incidence des ICD en France était en 2009 moins élevée que celle rapportée ailleurs en Europe, ce qui suggère un impact positif des recommandations de contrôle de 2006.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : *Clostridium difficile* ; France ; PCR-ribotypes ; Incidence

ANNEXE C

RESULTATS : CAS D'INFECTION A CLOSTRIDIUM DIFFICLE COMMUNAUTAIRES

Tableau C.1 : Prise en charge diagnostique des 27 cas de l'étude

N°	Âge	Origine	Profession	Lieu de résidence	Exposition à une antibiothérapie au cours des 2 mois précédents le diagnostic	Motif de cette exposition aux antibiotiques	Durée de l'antibiothérapie	Délai avant les symptômes	Symptômes	Facteurs de risque	Délai de prise en charge	Coproculture	Parasitologie	NFS, ionogramme, CRP
1	62	CHU	Educateur spécialisé	Dom. individuel	Flagyl	Préventif, post hémorroïdectomie	5 jours	J21 post antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, douleurs abdominales, perte de poids, déshydratation	Antibiothérapie, séjour récent à l'hôpital, geste chir digestif de moins de 3 mois	Plus de 10 jours	Oui	Oui	Oui
2	66	Labo.de ville	Pharmacien retraité	Dom. individuel	Amoxicilline-acide clavulanique	Infection dentaire	6 jours	Moins de 48h	Diarrhée glaireuse. douleurs abdominales, nausées, vomissements	Antibiothérapie, âge supérieur à 65 ans	Plus de 5 jours	Oui	Oui	Oui
3	93	CHU	NR	Dom. individuel	Amoxicilline-acide clavulanique	Plaie pied droit	7 jours	NR	Diarrhée glaireuse, douleurs abdominales; déshydratation	Antibiothérapie, âge supérieur à 65 ans	Entre 2 et 5 jours	Oui	Oui	Oui
4	42	CHU	NR	Dom. individuel	Amoxicilline	Parodontopathie	10 jours	NR	Diarrhée glaireuse, douleurs abdominales	Antibiothérapie	Plus de 5 jours	Oui	Oui	Oui
5	48	CHU	NR	Dom. individuel	Rocéphine puis Amoxicilline-acide clavulanique	Changement sonde JJ puis Diarrhée fébrile à J10	5 jours et 5 jours	10 jours	Diarrhée glaireuse	Immunodépression, séjour de moins de 3 mois à l'Hôpital	Plus de 10 jours	Oui	Oui	Oui
6	45	Labo.de ville	Sans emploi	Dom. individuel	Amoxicilline	Toux grasse, pharyngite	7 jours	J2 à J5	Diarrhée glaireuse	Antibiothérapie	Plus de 10 jours	Oui	Oui	Non

N°	Âge	Origine	Profession	Lieu de résidence	Exposition à une antibiothérapie au cours des 2 mois précédents le diagnostic	Motif de cette exposition aux antibiotiques	Durée de l'antibiothérapie	Délai avant les symptômes	Symptômes	Facteurs de risque	Délai de prise en charge	Coproculture	Parasitologie	NFS, ionogramme, CRP
7	95	CHU	NR	Dom. individuel	Amoxicilline	Bronchite	7 jours	NR	Diarrhée glaireuse, sanglante, nausées, vomissements	Antibiothérapie, âge supérieur à 65 ans	Moins de 2 jours	Oui	Oui	Oui
8	79	CHU	NR	Dom. individuel	Dalacine et Zyvoxid	Ostéoarthrite de la main			Diarrhée glaireuse, déshydratation	Âge supérieur à 65 ans	Plus de 10 jours	Oui	Oui	Oui
9	61	Labo.de ville	Infirmière retraitée	Dom. individuel	Amoxicilline puis Rulid, puis Pyostacine puis Izilox	Pneumopathie résistante	7 jours+ 3 jours+ 5 jours+ 7 jours	9 jours post ttt (J31 début antibiothérapie)	Diarrhée glaireuse, sanglante, douleurs abdominales	Antibiothérapie	Plus de 5 jours	Oui	Oui	Non
10	70	Labo.de ville	NR	Dom. individuel	Amoxicilline	Myringite aigue	7 jours (3g/jours)	J2	Diarrhée glaireuse, fièvre, douleurs abdominales	Antibiothérapie, âge supérieur à 65 ans	Entre 2 et 5 jours	Oui	Oui	Oui
11	57	CHU	NR	Dom. individuel	Pyostacine	Bronchite	7 jours	NR	Diarrhée glaireuse, sanglante, fièvre, douleurs abdominales	Antibiothérapie,	Entre 2 et 5 jours	Oui	Oui	Oui
12	79	CHU	NR	Dom. individuel	Amoxicilline-acide clavulanique + Ciflox	Fièvre d'origine indéterminée (SOS médecin)	7 jours	NR	Diarrhée glaireuse, sanglante, douleurs abdominales, fièvre	Antibiothérapie, cancer, immunodépression, âge supérieur à 65 ans	Plus de 10 jours	Oui	Non	Oui
13	19	Labo.de ville	Etudiant	Dom. individuel	Flagyl	Reflux gastro-oesophagien, gastralgie	7 jours	NR	Diarrhée glaireuse, sanglante, douleurs abdominales	Antibiothérapie	Plus de 5 jours	Oui	Oui	Non
14	45	Labo.de ville	Femme au foyer	Dom. individuel	Amoxicilline-acide clavulanique	Sinusite frontale	8 jours	NR	Diarrhée glaireuse	Antibiothérapie	Entre 2 et 5 jours	Oui	Non	Non
15	9	Labo.de ville	NR	Dom. individuel	Amoxicilline	Ongle incarné infecté	7 jours	NR	Diarrhée glaireuse, fièvre, douleurs abdominales	Antibiothérapie	Entre 2 et 5 jours	Oui	Non	Non
16	47	Labo.de ville	Secrétaire dans un garage	Dom. individuel	Amoxicilline	Piqûre de tique	7 jours	1 mois	Diarrhée glaireuse, sanglante, fièvre, douleurs abdominales	Antibiothérapie	Plus de 10 jours	Oui	Oui	Non
17	69	CHU	Coiffeuse à la retraite	Dom. individuel	Vancomycine+ Amoxicilline-acide clavulanique puis Dalacine+ Bactrim	Infection matériel ostéosynthèse rachis	3 mois au total	4 semaines après arrêt du dernier antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, fièvre, nausées, vomissements	Séjour récent (moins de 3 mois à l'hôpital)	Plus de 5 jours	Oui	Oui	Oui

N°	Âge	Origine	Profession	Lieu de résidence	Exposition à une antibiothérapie au cours des 2 mois précédents le diagnostic	Motif de cette exposition aux antibiotiques	Durée de l'antibiothérapie	Délai avant les symptômes	Symptômes	Facteurs de risque	Délai de prise en charge	Coproculture	Parasitologie	NFS, ionogramme, CRP
18	49	Labo.de ville	Assistante de direction	Dom. individuel	Amoxicilline	Plaie de main surinfectée	7 jours	J2 antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, douleurs abdominales, nausées, vomissements	Antibiothérapie	Plus de 10 jours	Oui	Non	Non
19	42	CHU	NR	Dom. individuel	Pyostacine	Sinusite chronique	5 jours	NR	Diarrhée glaireuse, fièvre, perte de poids	Antibiothérapie, cancer	Plus de 10 jours	Oui	Non	Oui
20	89	CHU	NR	Dom. individuel	Oroken	Infection urinaire récidivante	8 jours	J3	Diarrhée glaireuse, douleurs abdominales, déshydratation	Antibiothérapie, âge supérieur à 65 ans	Plus de 10 jours (3 semaines)	Oui	Non	Oui
21	32	Labo.de ville	NR	Dom. individuel	Amoxicilline-acide clavulanique puis Pyostacine	Pneumopathie	8 jours puis 10 jours	J2 antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements	Antibiothérapie	Entre 2 et 5 jours	Oui	Non	Non
22	39	Labo.de ville	Assistante de gestion	Dom. individuel	Pyostacine puis Izilox	Sinusite bloquée + Otite moyenne aigue bilatérale	7 jours + 7 jours	J5 antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, perte de poids, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Antibiothérapie	Plus de 10 jours	Oui	Non	Non
23	17	CHU	NR	Dom. individuel	Non				Diarrhée glaireuse, perte de poids, déshydratation, nausées, vomissements	MICI + gastrostomie alimentation chez patient infirme moteur cérébral	Plus de 5 jours	Oui	Non	Oui
24	69	CHU	Retraitée	Dom. individuel	Amoxicilline-acide clavulanique	Infection urinaire	9 jours	J2 antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, sanglante, douleurs abdominales	Âge supérieur à 65 ans, Antibiothérapie, coloscopie inf à 3 mois	Entre 2 et 5 jours	Oui	Non	Non
25	71	CHU	NR	Dom. individuel	Amoxicilline-acide clavulanique + ciprofloxacine	Diarrhée post 2ème ligne de chimio (cancer bronchopulmonaire métastaté)	2 jours (pour 7 prévu)	J2 antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, fièvre, douleurs abdominales	Cancer, immunodépression, Antibiothérapie	Moins de 2 jours	Oui	Oui	Oui
26	92	CHU	NR	EHPAD	Amoxicilline-acide clavulanique + métronidazole	Suspicion de sigmoïdite	8 jours	J5 antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, douleurs abdominales	Antibiothérapie, âge supérieur à 65 ans	Plus de 5 jours	Oui	Non	Oui
27	96	CHU	NR	Dom. individuel	Cefixime	Cystite	8 jours	J2 antibiothérapie	Diarrhée glaireuse, déshydratation	Antibiothérapie, âge supérieur à 65 ans	Plus de 5 jours	Oui	Non	Oui

N°2	Orientation	Autre antibiothérapie	Traitement antibiotique de l'ICD	Traitement symptomatique de l'ICD	Mesures de précautions	Evolution au 7ème jour (Guérison, complication)	Décès dans les 2 mois	Récidive dans les 3 mois suivant la guérison de l'ICD
1	Hôpital	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol, arrêt de travail	Oui	Hospitalisé, Guérison clinique, complication: anémie 8g/dL: transfusion	Non	Non
2	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Ultralevures	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
3	Hôpital	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Antispasmodique, IPP, Paracétamol	Oui	Persistance diarrhée, changement antibiothérapie J8: vanco 250mg*4/j 4 jours puis fidaxomicine :1cp*2/j 10 jours	Oui, mai (décès Non attribuable, grabataire)	
4	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Antispasmodique, ralentisseur du transit, Paracétamol	Oui	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
5	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol	Oui	Guérison en Ambulatoire	Non	Oui à J45 (résolutif après traitement par fidaxomicine 10 jours et ultralevures)
6	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Ultralevures	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
7	Hôpital	Non	0	Remplissage vasculaire	Oui	Décès à 48h	Oui, à 48h: ACR sur choc hémorragique ou hypovolémique (décès attribuable)	
8	Hôpital	Non	Vancomycine 2g/j 10 jours	Paracétamol	Oui	Hospitalisé, Guérison clinique	Non	Non
9	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol, ultralevures	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
10	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
11	Hôpital	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol, spasfon, IPP, ralentisseur du transit	Oui	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
12	Hôpital	Oui (Tazocilline 7j pour pneumopathie)	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol	Oui	Hospitalisée, persistance diarrhée, l'antibiothérapie initiale a changé	Oui, le 4/03 complication pneumopathie+ CDAD contexte immunodépression (décès attribuable)	
13	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Aucun	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
14	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Aucun	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
15	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
16	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Ultralevures et arrêt de travail	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
17	Hôpital	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	IPP	Oui	Guérison en Ambulatoire	Non	Oui 4 épisodes dont une en réanimation, greffe fécale

18	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Arrêt de travail	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
19	Ambulatoire	Oui (Amoxicilline pour pneumopathie 7 jours)	Vancomycine 2g/j 10 jours	Paracétamol	Oui	Hospitalisé, Guérison clinique	Non	Non
20	Hôpital	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol	Oui	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
21	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol, ralentisseur du transite, ultralevures, arrêt de travail	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
22	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Ultralevures, arrêt de travail	Non	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
23	Hôpital	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Aucun	Oui	Guérison en Ambulatoire	Non	Oui 3 épisodes traités par fidaxomicine, greffe fécale
24	Ambulatoire	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Ralentisseur du transit	Oui	Guérison en Ambulatoire	Non	Non
25	Hôpital	Non	Fidaxomicine	Ralentisseur du transit	Oui	Guérison en Ambulatoire	Oui (août, Non attribuable à l'ICD, suite à un cancer)	
26	Hôpital	Non	Vancomycine 2g/j 8 jours puis fidaxomicine	IPP	Oui	Hospitalisée, Guérison clinique, l'antibiothérapie initiale a changé	Non	Non
27	Hôpital	Non	Metronidazole 10j 500*3/j	Paracétamol; ralentisseur du transit	Oui	Hospitalisée, Guérison clinique	Oui (août, Non attribuable à l'ICD, suite à une hémorragie digestive sous anticoagulant pour thrombose veineuse profonde)	

ANNEXE D
QUESTIONNAIRE AUX MEDECINS
GENERALISTES DE LOIRE ATLANTIQUE

Enquête ICD

Modifier ce formulaire

*Obligatoire

Sexe *

Homme

Femme

Age *

moins de 40 ans

40 à 49 ans

50 à 59 ans

plus de 60 ans

Lieu de pratique *

Rural

Semi-Rural

Ville

Mode d'exercice *

cabinet seul

cabinet de groupe

maison médicale

hopital

EHPAD

Avez-vous (déjà eu) des patients présentant une diarrhée à Clostridium difficile? *

OUI

NON

Selon quels critères prescriveriez-vous une recherche de toxine de Clostridium difficile chez un patient présentant une diarrhée aiguë?

Patients sous ou post-antibiothérapie
En cas de fièvre
D'emblée devant toute diarrhée
Après réalisation d'une coproculture qui revient négative
En même temps qu'une coproculture en cas de diarrhée hémorragique
Si terrain à risque: plus de 60 ans, atcd d'hospitalisation récente, atcd de colite à C. difficile

Selon vous les 3 antibiotiques les plus à risque (risque élevé) dans la responsabilité des ICD sont:

la clindamycine
les fluoroquinolones
les pénicillines dont l'amoxicilline-acide clavulanique et les céphalosporine
les macrolides
la vancomycine
le métronidazole
les sulfamides

Lors d'une diarrhée aiguë non fébrile sous antibiotiques, que faites-vous d'emblée:

Arrêt des antibiotiques si possible
Prescription de loperamide ou diosmectite
Prescription de carbolevures
Prescription d'un inhibiteur de la pompe à proton
Réévaluation à 48h

Si la diarrhée persiste sans fièvre après 48h d'arrêt de l'antibiothérapie ou que l'arrêt des ces antibiotiques est impossible, faites vous:

Recherche de toxine de C.Difficile dans les selles
Coprocultures
Examen parasitologique des selles
Coloscopie courte
NFS, CRP, Plaquettes, Créatininémie

En cas de diarrhée d'allure infectieuse, fébrile à 38,7°C, quels examens prescrivez vous?

Une coproculture
Un examen parasitologique des selles
Une recherche de toxine de C.difficile dans les selles
NFS et recherche syndrome inflammatoire
Albuminémie, ionogramme sanguin et bilan hépatique

Quels sont les facteurs de gravité d'un colite à C. difficile?

Âge supérieur à 60 ans
Fièvre supérieure à 38,4°C
Hyperleucocytose supérieure à 15 000 GB/mL
Hypoalbuminémie inférieure à 25G/L
Créatininémie supérieure à 200uM/L
Choc septique
Ascite
Dilatation colique aigue
Pseudomembranes ou ulcères profonds à l'endoscopie
Plus de 6 selles/24h

Si la recherche du Clostridium difficile revient positive en absence de signe de gravité, adressez-vous le patient:

à l'hôpital
au spécialiste: gastroentérologie, infectiologue
je ne l'adresse pas, je le traite à domicile

Connaissez-vous les consignes à donner au patient infecté et à l'entourage?

OUI
NON

Quel type de technique d'hygiène des mains faut-il recommander en cas d'infection à C. difficile?

Lavage simple au savon et à l'eau
Lavage hygiénique avec savon antiseptique
Lavage simple au savon et à l'eau suivie d'une désinfection par friction avec un produit hydroalcolique

Réalisez-vous un contrôle des selles à la fin du traitement?

OUI

NON

Avez-vous déjà observé des récurrences chez des patients présentant une infection à C.difficile?

OUI

NON

Quelles sont les molécules antibiotiques que vous prescrivez en première intention pour traiter une infection à C.difficile?

métronidazole

vancomycine

fidaxomyline

Avez-vous déjà prescrit un traitement par vancomycine?

OUI

NON

Pensez-vous qu'une fiche d'éducation thérapeutique en cas d'ICD serait utile?

OUI

NON

ANNEXE E

TRADUCTION D'UNE FICHE D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE POUR LE PATIENT ET SON ENTOURAGE ET EXEMPLES DE FICHES D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ÉTRANGÈRES

Gérer le Clostridium difficile chez soi – les réponses à toutes vos questions

Brochure d'information pour patients - Novembre 2010

Conseils à donner aux patients par les professionnels de la santé

- Pour maîtriser l'infection, bien se laver les mains est la mesure la plus importante. Les soignants doivent se laver les mains à l'aide de savon liquide après avoir été en contact avec la personne infectée ou les surfaces environnantes (par ex. le cadre du lit, la table de chevet, la literie).
- Les vêtements et literie de la personne infectée doivent être séparés du linge à laver de la famille et lavés à au moins 60°.
- Il faut laver les gants de toilette et serviettes après chaque utilisation, ou, si possible, n'utiliser que du linge jetable.
- Il est nécessaire de passer l'aspirateur et laver par terre tous les jours. Les moquettes et tapis peuvent être nettoyés à la vapeur si des tâches de diarrhée ou de vomi sont visibles.
- De la javel épaisse (1 :10, 1 part javel pour 10 parts d'eau) ou un vaporisateur de javel doivent être utilisés pour nettoyer les surfaces et les sols, comme suite :
 1. Enlever toute trace visible de diarrhée à l'aide d'un papier essuie-tout ou d'un chiffon jetable (les chiffons de nettoyage peuvent facilement répandre les spores de C. difficile dans la maison, et il est donc recommandé d'en utiliser des jetables).
 2. Appliquer la javel à la surface à l'aide d'un nouveau chiffon ou d'essuie-tout, afin d'enlever toute trace restante de la diarrhée.
 3. Nettoyer encore une fois à l'aide d'un chiffon ou d'essuie-tout propre afin de détruire les spores restantes (qui sont invisibles à l'œil nu)

4. Pour nettoyer de la diarrhée ou du vomi visible, il est important de porter des gants jetables, et de se laver les mains, une fois les gants enlevés.

Important – il est essentiel de se laver régulièrement les mains, car il n’est pas toujours possible de garder toutes les surfaces qui sont en contact avec les mains, libres en permanence de bactéries.

Conseils à la personne infectée :

- Se laver souvent les mains, notamment après le passage aux toilettes et toujours avant de manger
- Eviter de préparer à manger pour les autres, si possible
- Prendre une douche ou un bain au moins une fois par jour, si possible
- Lorsque vous souffrez de diarrhée, il est essentiel de nettoyer et désinfecter la cuvette, le siège et la poignée/bouton de la chasse d’eau des toilettes après chaque utilisation, avec 1 :10 parts de javel pure
- Ne pas partager les serviettes, gants de toilette, ou brosses à dents avec d’autres membres de la famille

Est-ce que les patients infectés par le Clostridium difficile à l’hôpital ont besoin de traitement spécifique à la maison ?

Normalement, les symptômes de diarrhée ont disparu avant la sortie de l’hôpital, et donc il n’y a pas besoin de prendre des mesures spécifiques à la maison, en dehors du traitement par antibiotiques contre le C. difficile que le patient prendra encore. Se laver fréquemment les mains et nettoyer correctement la maison sera suffisant.

Si votre médecin vous prescrit des antibiotiques à l’avenir, il sera très important de lui rappeler que vous êtes C. difficile positif, car certaines antibiotiques déclenchent plus facilement un autre épisode de l’infection.

Si quelqu’un chez moi est infecté par le C. difficile, quelles sont les précautions à prendre pour empêcher la diffusion de l’infection?

Comme cela a déjà été décrit, une excellente hygiène personnelle et dans la maison est essentielle afin d’aider à réduire les risques de propagation du germe à d’autres membres de la famille, bien que le risque encouru par des personnes en bonne santé est minime. Ceci dit, les mesures d’hygiène pour les membres de la famille ou des professionnels de la santé sont particulièrement importantes.

Les sièges de WC, les bassines ou commodes, les bacs de douche, les lavabos et les baignoires doivent être nettoyés par la personne infectée après utilisation, au cas où ils auraient été infectés par les spores (celles reproductives) du germe. Si la personne infectée est alitée, tous les meubles en contact avec elle, par exemple la table de chevet, le cadre du lit etc doivent être nettoyés tous les jours, car ils sont peut-être contaminés par les spores.

Ai-je le droit d’aller au travail ou à l’école si je suis infecté par le C. difficile ?

Oui, si quelqu’un a été diagnostiqué comme étant infecté par le C.difficile, et en a les symptômes (diarrhée, crampes abdominales), cette personne est donc contagieuse. Il est essentiel de rester à la maison jusqu’à ce que les selles redeviennent normales (*pour le patient*) pendant 48h.

L'infection C. difficile provoque-t-elle des problèmes pendant la grossesse ?

L'infection C. difficile est peu courante chez la femme enceinte et il n'a pas été établi qu'elle provoque des anomalies chez le bébé. Un médecin saura recommander un traitement permettant de juguler l'infection pendant la grossesse.

Management of *Clostridium diff cile* Infection in Primary Care

Guidance to be read in conjunction with National Clinical Guideline No. 3
Surveillance, Diagnosis and Management of *Clostridium diff cile* Infection in Ireland (June 2014)

When to suspect *C. diff cile* infection (CDI):

Diarrhoea in the presence of the following risk factors:

- Prolonged or multiple antibiotic use, elderly, co-morbidities, immunosuppression, functional or cognitive impairment, recent gastrointestinal surgery, recent prolonged hospital stay or exposure to person with *C. diff cile* infection
- If you suspect CDI - Send faeces to the microbiology laboratory for *C. diff cile* testing

Positive Laboratory result for *C. diff cile* toxin

- **Is this the first episode of *C. diff cile* infection? If YES see below**
- **If not and this diagnosis is a relapse of a previously positive patient, contact the Consultant Microbiologist / Infectious Disease Physician for advice**



Assess the patient for severity* (will affect management)

IF SEVERE* *C. diff cile* infection:

- Refer patients with severe infection to hospital
- Inform the hospital of potential severe CDI diagnosis

IF NON SEVERE *C. diff cile* infection:

1. Wash your hands with soap & water before and after examining the patient
2. Review antimicrobials - Immediately discontinue unnecessary antimicrobial therapy
3. Review the requirement for and dose of proton pump inhibitors
4. Avoid antimotility medications
5. If symptoms have resolved – observe.
6. If the patient is symptomatic (i.e., diarrhoea) commence antibiotics for *C. diff cile*
 - Oral metronidazole 400 mg TDS for 10 to 14 days).
 - Inability to take oral medication, metronidazole intolerance or contraindication, contact the Consultant Microbiologist / Infectious Disease Physician for advice



STOOL SAMPLES FOR CLEARANCE ARE NOT REQUIRED



- Download the **patient information leaflet** from the HPSC website.
<http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/Gastroenteric/Clostridiumdiffcile/Factsheets/>
- Advise the patient with regards to good hygiene and the importance of suitable and adequate fluids.
- Advise the patient to contact the GP surgery if symptoms persist. If GP surgery requires advice on treatment contact Consultant Microbiologist /ID physician for advice

* Indicators of severity may include fever, hypotension, abdominal pain, dehydration, raised white cell count and/or inflammatory markers, low albumin.

Further information

www.health.gov.ie/patient-safety/ncec

www.hse.ie/go/antibiotics

www.hse.ie/handhygiene

www.hpsc.ie

www.hse.ie

BIBLIOGRAPHIE

1. Coignard B, Barbut F. Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à Clostridium difficile [Internet]; institut de veille sanitaire; 2006. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide_raisin/
2. Bartlett JG. Historical Perspectives on Studies of Clostridium difficile and C. difficile Infection. Clin Infect Dis. 2008;46(suppl 1):s4–11.
3. Cohen SH MD, Gerding DN MD, Stuart Johnson M, Kelly CP MD, Loo VG MD, McDonald LC MD, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infection Control and Hospital Epidemiology. 2010 May 1;31(5):431–55.
4. Dial S, Delaney JC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired clostridium difficile-associated disease. JAMA. 2005 Dec 21;294(23):2989–95.
5. Collins CE, Ayturk MD, Flahive JM, Emhoff TA, Anderson FA, Santry HP. Epidemiology and Outcomes of Community-Acquired Clostridium difficile Infections in Medicare Beneficiaries. Journal of the American College of Surgeons [Internet]. [consulté le 11 mai 2014];0(0). Disponible sur : <http://www.journalacs.org/article/S1072751514001823/abstract>
6. Lessa FC. Community-associated Clostridium difficile infection: How real is it? Anaerobe. 2013 Dec;24:121–3.
7. Eckert C, Barbut F. [Clostridium-difficile-associated infections]. Med Sci (Paris). 2010 Feb;26(2):153–8.
8. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à Clostridium difficile dans les établissements de santé français. Haut Conseil de la Santé Publique; 2008 Juin.
9. Ruppé E, Lastours V de. Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'iceberg. Réanimation. 2012 May 1;21(3):252–9.
10. Stearns JC, Lynch MDJ, Senadheera DB, Tenenbaum HC, Goldberg MB, Cvitkovitch DG, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. Sci Rep [Internet]. 2011 Nov 25 [consulté le 30 Juin 2014];1. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240969/>

11. Delaney JAC, Dial S, Barkun A, Suissa S. Antimicrobial Drugs and Community-acquired Clostridium difficile-associated Disease, UK. *Emerg Infect Dis*. 2007 May;13(5):761–3.
12. Beaugerie L, Barbut F. Colites des antibiotiques. In: Greff DM, editor. Post'U FMC-HGE [Internet]. Springer Paris; 2009 [consulté le 16 Déc 2013]. p. 153–62. 2014. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-99247-6_20
13. Bauer MP, Kuijper EJ, Van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *Clinical Microbiology and Infection*. 2009 Dec 1;15(12):1067–79.
14. Tannock GW, Munro K, Taylor C, Lawley B, Young W, Byrne B, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of Clostridium difficile-infected patients than does vancomycin. *Microbiology (Reading, Engl)*. 2010 Nov ; 156(Pt 11):3354–9.
15. Eckert C, Lalande V, Barbut F. Diagnostic des infections à Clostridium difficile. *Journal des Anti-infectieux*. 2011 Jun;13(2):67–73.
16. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ*. 2004 Jul 6;171(1):51–8.
17. Islam J, Cheek E, Navani V, Rajkumar C, Cohen J, Llewelyn MJ. Influence of cohorting patients with Clostridium difficile infection on risk of symptomatic recurrence. *Journal of Hospital Infection*. 2013 Sep ; 85(1):17–21.
18. Ducasse V, Vu Xuan Chi S, Laganier J, Teixeira A. Point sur l'émergence des infections récidivantes à Clostridium difficile chez le sujet âgé. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* [Internet]. [consulté le 10 Déc 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1627483013000937>
19. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. Clostridium difficile: A European perspective. *Journal of Infection*. 2013 février;66(2):115–28.
20. Jawa RS, Mercer DW. Clostridium difficile-associated infection: a disease of varying severity. *The American Journal of Surgery*. 2012 décembre;204(6):836–42.
21. Pépin J, Alary M, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing Risk of Relapse after Treatment of Clostridium difficile Colitis in Quebec, Canada. 2005;40(11):1591–7.
22. Norén T, Akerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired Clostridium difficile infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol*. 2004 Aug;42(8):3635–43.
23. Picard B. Quand faut-il demander une coproculture ? *La Presse Médicale*. 2013 Jan;42(1):66–7.
24. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of Clostridium difficile infections in France: The ICD-RAISIN 2009 national survey. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013 Feb;43(2):67–74.
25. Beaugerie L, Sokol H. Diarrhées infectieuses aiguës de l'adulte : épidémiologie et prise en charge. *La Presse Médicale*. 2013 Jan;42(1):52–9.

26. Jen M-H, Saxena S, Bottle A, Pollok R, Holmes A, Aylin P. Assessment of administrative data for evaluating the shifting acquisition of *Clostridium difficile* infection in England. *Journal of Hospital Infection*. 2012 Mar;80(3):229–37.
27. Tattevin P, Buffet-Bataillon S, Donnio P-Y, Revest M, Michelet C. *Clostridium difficile* infections: do we know the real dimensions of the problem? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013 Jun;42, Supplement 1:S36–40.
28. McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone Use and Risk Factors for *Clostridium difficile*-Associated Disease within a Veterans Administration Health Care System. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 1;45(9):1141–51.
29. Stanley JD, Bartlett JG, Dart IV BW, Ashcraft JH. *Clostridium difficile* infection. *Current Problems in Surgery*. 2013 juillet;50(7):302–37.
30. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* by Hospitalized Patients: Evidence for Colonized New Admissions as a Source of Infection. *J Infect Dis*. 1992 Sep 1;166(3):561–7.
31. Weber DJ, MD, MPH, Rutala WA, PhD, MPH. The Role of the Environment in Transmission of *Clostridium difficile* Infection in Healthcare Facilities. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2011 Mar 1;32(3):207–9.
32. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *The Lancet*. 2001 Jan;357(9251):189–93.
33. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 1;55(suppl 2):S65–70.
34. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA, Polgreen PM. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study. *BMC Infectious Diseases*. 2011 Jul 15;11(1):194.
35. Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection. 2008 Oct 7;179(8):767–72.
36. Naggie S, Miller BA, Zuzak KB, Pence BW, Mayo AJ, Nicholson BP, et al. A Case-control Study of Community-associated *Clostridium difficile* Infection: No Role for Proton Pump Inhibitors. *The American Journal of Medicine*. 2011 Mar 1;124(3):276.e1–276.e7.
37. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Proton Pump Inhibitors and Hospitalization for *Clostridium Difficile*—Associated Disease: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1272–6.
38. Wilcox M., Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. 2008;62(2):388–96.
39. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *International Journal of Infectious Diseases*. 2012 Nov;16(11):e786–92.
40. Karlström O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A Prospective Nationwide Study of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Sweden. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan 1;26(1):141–5.

41. Blossom D., McDonald L. The Challenges Posed by Reemerging *Clostridium difficile* Infection. 2007;45(2).
42. National *Clostridium difficile* Standards Group: Report to the Department of Health. *Journal of Hospital Infection*. 2004 Feb;56, Supplement 1:1–38.
43. Beaugerie L, Flauhaut A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. 2003;17:905–12.
44. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul 1;23(3):529–49.
45. Brazier JS. *Clostridium difficile*: The anaerobe that made the grade. *Anaerobe*. 2012 Apr;18(2):197–9.
46. team EC for DP and C (ECDC)-HCU-E editorial. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008 [Internet]. 2008 [consulté le 17 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18942>
47. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, et al. Emergence of *Clostridium difficile* Infection Due to a New Hypervirulent Strain, Polymerase Chain Reaction Ribotype 078. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 1;47(9):1162–70.
48. Weese JS. *Clostridium difficile* in food—innocent bystander or serious threat? *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(1):3–10.
49. Goorhuis A, Debast SB, Leengoed LAMG van, Harmanus C, Notermans DW, Bergwerff AA, et al. *Clostridium difficile* PCR Ribotype 078: an Emerging Strain in Humans and in Pigs? *J Clin Microbiol*. 2008 Mar 1;46(3):1157–8.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk--four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Dec 2;54(47):1201–5.
51. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, et al. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2013 May 15;56(10):1401–6.
52. Kim J, Smathers S, Prasad P, Leckerman K, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological Features of *Clostridium difficile*-Associated Disease Among Inpatients at Children's Hospitals in the United States, 2001 -2006. 2008 Dec;122:1266–70.
53. Kutty PK, Woods CW, Sena AC, Benoit SR, Naggie S, Frederick J, et al. Risk Factors for and Estimated Incidence of Community-associated *Clostridium difficile* Infection, North Carolina, USA1. *Emerg Infect Dis*. 2010 Feb;16(2):198–204.
54. Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, Van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(12):1087–92.
55. Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, Lee ML, Platt R. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis*. 1994 Jan;169(1):127–33.

56. Levy DG, Stergachis A, McFarland LV, Van Vorst K, Graham DJ, Johnson ES, et al. Antibiotics and *Clostridium difficile* diarrhea in the ambulatory care setting. *Clinical Therapeutics*. 2000 Jan;22(1):91–102.
57. Riley TV, Cooper M, Bell B, Golledge CL. Community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clinical infectious diseases*. 1995;S263–5.
58. Riley TV, Wetherall F, Bowman J, Mogyorosy J, Golledge CL. Diarrheal disease due to *Clostridium difficile* in general practice. *Pathology*. 1991;23(4):346–9.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for community-associated *Clostridium difficile*-Connecticut, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Apr 4;57(13):340–3.
60. Pascal J, Lambert Ms, Myrna Dyck Ms, Laura H. Thompson Ms, Greg W. Hammond M, FRCPC. Population-Based Surveillance of *Clostridium difficile* Infection in Manitoba, Canada, by Using Interim Surveillance Definitions •. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2009 Oct 1;30(10):945–51.
61. Fellmeth G, Yarlagadda S, Iyer S. Epidemiology of community-onset *Clostridium difficile* infection in a community in the South of England. *Journal of Infection and Public Health*. 2010 Sep;3(3):118–23.
62. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St. Sauver JL, et al. The Epidemiology of Community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):89–95.
63. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated *clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*. 2013 Jul 22;173(14):1359–67.
64. Forward L., Tompkins D., Brett MM. Detection of *Clostridium difficile* cytotoxin and *Clostridium perfringens* enterotoxin in cases of diarrhoea in the community. *J Med Microbiol*. 2003 Sep;52(9):753–7.
65. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 May 1;57(5):2326–32.
66. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009 Mar;33, Supplement 1:S42–5.
67. Roupheal NG, O'Donnell JA, Bhatnagar J, Lewis F, Polgreen PM, Beekmann S, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an emerging threat to pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 Jun;198(6):635.e1–635.e6.
68. Songer JG, Trinh HT, Killgore GE, Thompson AD, McDonald LC, Limbago BM. *Clostridium difficile* in Retail Meat Products, USA, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2009 May;15(5):819–21.
69. Hensgens MPM, Keessen EC, Squire MM, Riley TV, Koene MGJ, de Boer E, et al. *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease? *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(7):635–45.
70. Scott E. Community-based infections and the potential role of common touch surfaces as vectors for the transmission of infectious agents in home and community settings. *American Journal of Infection Control*. 2013 Nov;41(11):1087–92.

71. Louie T, Miller M, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. 2011 Feb;364:422–31.
72. Bauer MP, van Dissel JT. Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009 Mar;33, Supplement 1:S51–6.
73. Denchiche N. Infection à *Clostridium difficile*, nouvelle stratégie thérapeutique: la bactériothérapie (ou transplantation de microbiote fécal) [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2014.
74. Blanckaert K, Barbut F, Coignard B, Grandbastien B, Astagneau P. *Clostridium difficile* and hand hygiene. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007 Jun;37, Supplement 1:S63–5.
75. Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 15;45(10):1266–73.
76. Ottum A, Sethi AK, Jacobs E, Zerbel S, Gaines ME, Safdar N. Engaging patients in the prevention of health care-associated infections: A survey of patients' awareness, knowledge, and perceptions regarding the risks and consequences of infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile*. *American Journal of Infection Control*. 2013 Apr;41(4):322–6.
77. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Sep;24(9):699–706.
78. Emergence des bactéries multi-résistantes. Importance renforcée du bon usage des antibiotiques. AFSSAPS; 2010.
79. Khanafer N. Epidémiologie des infections à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés dans un centre hospitalo-universitaire [Internet]. 2013 [consulté le 26 août 2014]. Disponible sur : <http://www.theses.fr/s101918>
80. Jarlier V, Coignard B, Arnaud I, Carbonne A. Incidence des infections à *Clostridium difficile* en France, 2005-2006 ; enquête rétrospective à partir des laboratoires participant au réseau BMR-RAISIN [Internet]. Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (Raisin); 2008. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/surveillance/icd/documents_icd_raisin/icd_retro_2005_2006.pdf
81. Leprince C. Etude de l'incidence et des facteurs de risques des infections à *Clostridium difficile* dans un Centre Hospitalier Universitaire : Nantes; 2009.

Résumé :

La prévalence des infections à *Clostridium difficile* (ICD) communautaires augmente selon l'Institut de Veille Sanitaire ; cependant aucun outil épidémiologique ne permet leur étude en France. Afin d'évaluer la prévalence et la prise en charge diagnostique et thérapeutique des ICD communautaires, nous avons réalisé une étude descriptive des cas diagnostiqués à Nantes entre décembre 2013 et juin 2014, au CHU et en agglomération nantaise. Parallèlement, un sondage par courriel auprès de médecins généralistes de Loire Atlantique a été mené. Notre objectif était de mettre en évidence les facteurs de risque d'ICD communautaires graves. Ainsi, 27 cas ont été analysés prospectivement (une incidence estimée de 7,7 cas/ 100 000 habitants) : 12 cas traités au CHU et 15 à leur domicile. L'exposition récente à une antibiothérapie, notamment les pénicillines et l'âge élevé sont les facteurs de risque prévalents retrouvés. Cependant, 55% des cas décrits avaient moins de 65 ans et 60 % ne présentaient aucun des facteurs de risque classiques (cancer, immunodépression, hospitalisation récente, coloscopie récente) ce qui implique une vigilance accrue des cliniciens. On a compté 5 décès dont deux sont imputables à l'ICD, tous chez des patients âgés hospitalisés. On a observé trois cas de récurrence dont deux résolutifs après bactériothérapie. 47 médecins généralistes ont répondu au sondage, 66% d'entre eux ont déjà eu à prendre en charge une ICD parmi leur patientèle. Leurs connaissances de la prise en charge des ICD sont satisfaisantes mis à part les consignes d'hygiène qui sont connues de 40 % des répondants seulement.

Mots clés : infection, *Clostridium difficile*, communautaire, médecins généralistes, diagnostic, thérapeutique, prévalence